

**WIRKSAMKEIT UND NEBENWIRKUNGEN
VON FLECAINID
EINE RETROSPEKTIVE VERLAUFSBEOBACHTUNG
AN 59 PATIENTEN**

MARLENE SICHENEDER

1988

Disbui. München
1988



Aus der Medizinischen Klinik Innenstadt
der Universität München

Direktor: Prof. Dr. E. Buchborn

WIRKSAMKEIT UND NEBENWIRKUNGEN VON FLECAINID -
EINE RETROSPEKTIVE VERLAUFSBEOBACHTUNG AN 59 PATIENTEN

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Marlene Sicheneder
aus
Nandlstadt
1987

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. K. Theisen
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. E. Buchborn
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung: 3. 3. 1988	

Meinen Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

A EINLEITUNG

B BESCHREIBUNG DES PATIENTENGUTES, APPLIZIERTE FLECAINID-DOSIS

C METHODIK

I) Methode des 24-h-EKG's

- 1) Apparatur**
- 2) Auswertung**

II) Einteilung der Patienten

- 1) für die Auswertung der 24-h-EKG's**
 - a) Einteilung nach vorhandenem 24-h-EKG-Material vor Flecainid-Therapie: Gruppe I - IV**
 - b) Einteilung nach Flecainid-Mono- bzw. -Kombinationstherapie: Gruppe 1 - 6**
 - c) nach der kardialen Diagnose**
 - d) nach dem Herzinsuffizienzgrad nach NYHA**
 - e) nach dem Lowngrad vor Flecainid-Therapie**
- 2) Gruppeneinteilung für die Auswertung der Ruhe-EKG's: Gruppe A - C**

III) Auswertungskriterien

1) Für die 24-h-EKG's

a) Unterdrückung der ventrikulären Extrasystolie

α) Signifikanzschwellen nach Sami

β) Erfolgskriterien

γ) Verschlechterungskriterien

b) Änderung des Lowngrades

2) Kriterien für die Auswertung der Ruhe-EKG's

a) Auswahlkriterien

b) Statistische Methode

D ERGEBNISSE

I) 24-h-EKG's

1) VES-Reduktion unter folgenden Aspekten

a) Vorhandenes 24-h-EKG-Material vor Flecainid

b) VES-Reduktion unter Flecainid-Mono- bzw. Kombinationstherapie

c) Ergebnisse der Patienten mit gleicher kardialer Diagnose

d) Ergebnisse der Patienten mit gleichem Herzinsuffizienzgrad vor Flecainid-Therapie

e) Ergebnisse der Patienten mit gleichem Lowngrad vor Flecainid-Therapie

2) Reduktion von 2er-Salven + VT nach den Kriterien von Sami

3) Änderung des Lowngrades

4) Erfolg und Dosis

II) Ruhe-EKG's

III) Nebenwirkungen

IV) Abgesetzt

V) Verstorben

E DISKUSSION

I) Methodenkritik des 24-h-EKG's

II) Methodenkritik der Gruppeneinteilung

III) Vergleich der erhaltenen Ergebnisse mit den Ergebnissen anderer Untersuchungen

IV) Kritik der verwendeten Auswertungskriterien

V) Problematik einer nicht prospektiven Untersuchung

F ZUSAMMENFASSUNG

G ABBILDUNGEN UND TABELLEN

H LITERATURVERZEICHNIS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554823_0030

A EINLEITUNG

Die Therapie der ventrikulären Extrasystolie ist bei ausgeprägten subjektiven Beschwerden sowie hämodynamischen Komplikationen, vor allem aber zur Prävention des plötzlichen Herztodes indiziert (47, 51). Ein erhöhtes Risiko für einen plötzlichen Herztod tragen Patienten mit komplexen Rhythmusstörungen auf dem Boden einer organischen Herzerkrankung, in erster Linie einer koronaren Herzerkrankung (KHE) (35, 39, 50) oder einer Kardiomyopathie (32) insbesondere bei einer Einschränkung der Auswurfraction unter 40 % (10). Es steht eine Vielzahl von Antiarrhythmika zur Verfügung, die entsprechend ihrer Wirkung auf das Aktionspotential nach Vaughan-Williams in vier Klassen (7, 48) eingeteilt werden (Tabelle 1). Ein ideales Antiarrhythmikum existiert bisher nicht. Für die gebräuchlichen Substanzen wurden sowohl Nebenwirkungen als auch therapierefraktäre Fälle, sowie Verschlechterung der Rhythmusstörungen beschrieben.

Flecainid ist ein neues Antiarrhythmikum, dessen antiarrhythmische Wirksamkeit und Nebenwirkungen in der vorliegenden Arbeit untersucht wurden.

Unter der Therapie mit Flecainid wurde von einigen Autoren (18, 44, 53) nur eine geringe, von anderen (6, 14) eine signifikante Verlängerung der Repolarisationszeit beschrieben. Elektrophysiologische Untersuchungen am Tiermyokard (9, 19, 23, 28) und an Patienten ergaben übereinstimmend eine Abnahme der Erregungsleitungsgeschwindigkeit im Vorhof, AV-Knoten, im Ventrikelmyokard und besonders ausgeprägt im His-Bündel und den Purkinje-Fasern (15, 37). Das Wirkungsprofil von Flecainid entspricht somit einem Antiarrhythmikum der Klasse IC (11).

In klinischen Studien zeigte sich eine gute antiarrhythmische Wirksamkeit von Flecainid (2, 4, 8, 12, 17, 20, 25, 27, 52, 54). Vergleichende Studien mit anderen Klasse-I-Anti-

arrhythmika wie Chinidin (21) und Disopyramid (26) ergaben jeweils bessere Therapieergebnisse für Flecainid.

Im folgenden wurden die Therapieergebnisse von Flecainid im Rahmen einer retrospektiven Studie bei 59 Patienten mit Hilfe der 24-h-Langzeitelektrokardiographie untersucht.

Besonderes Interesse galt den Ergebnissen unter der Kombination von Flecainid mit Digoxin, β -Blocker, Amiodaron und Verapamil.

B **BESCHREIBUNG DES PATIENTENGUTES, APPLIZIERTE**
FLECAINID-DOSIS

59 Patienten hatten ein 24-h-EKG unter Flecainid. Davon waren 39 Männer und 20 Frauen. Das Durchschnittsalter betrug 56 Jahre ($\pm$ 15, von 16 bis 91). Die kardialen Diagnosen sind der Tabelle 2 zu entnehmen.

49 Patienten hatten Sinusrhythmus, 10 Vorhofflimmern.

Der Grad der Herzinsuffizienz betrug nach den Kriterien der New York Heart Association (NYHA):

Ohne Herzinsuffizienzzeichen: 18 Patienten

Grad I : 6 Patienten

Grad II : 17 Patienten

Grad III: 15 Patienten

Grad IV : 3 Patienten

Von diesen 59 Patienten hatten drei eine dokumentierte ventrikuläre Tachykardie (VT) bzw. Kammerflimmern, aber kein 24-h-EKG vor Flecainid-Therapie. Die restlichen 56 Patienten hatten mindestens ein 24-h-EKG vor Flecainid-Therapie.

Es lagen entsprechend der Klassifikation nach Lown Rhythmusstörungen folgender Ausprägung vor:

Lowngrad IVb bei 28 Patienten

Lowngrad IVa bei 22 Patienten

Lowngrad III bei 5 Patienten

Lowngrad II bei 1 Patient

Die durchschnittliche Therapiedauer mit Flecainid im Untersuchungszeitraum betrug 105 ($\pm$ 21, 5) Tage.



Folgende Flecainid-Dosen wurden verwendet:

100 mg/d:	1 Patient
150 mg/d:	1 Patient
200 mg/d:	14 Patienten
300 mg/d:	37 Patienten
400 mg/d:	4 Patienten
450 mg/d:	1 Patient
500 mg/d:	1 Patient

C METHODIK

I) Methode des 24-h-EKG's

1) Apparatur

Zur Durchführung eines 24-h-EKG's sind im wesentlichen drei Elemente erforderlich: ein transportabler Recorder zur Aufzeichnung der abgeleiteten EKG-Signale, eine Wiedergabeeinheit und ein Scanner. Die EKG-Signale werden durch die Wiedergabevorrichtung in unserem System mit 60-facher Geschwindigkeit reproduziert und mit Hilfe des Scanners auf einem Oszilloskop dargestellt. Ein eingebauter Zwei-Kanal-schreiber ermöglicht die Dokumentation interessanter Ereignisse. Im vorliegenden Fall wurde das Pathfinder-II-System der Firma Reynolds verwendet.

2) Auswertung

Die Auswertung erfolgte halbautomatisch mit dem Neilson-Arrhythmie-Computer, der von einer geschulten Assistentin bedient wurde. U.a. wurden folgende Auswertungskriterien eingegeben: die Schwellenwerte für die R-Zackenamplitude und die Differenzfläche des QRS-Komplexes, anhand derer der Computer ein Ereignis als Normalschlag oder nicht normalen Kammerkomplex erkennt, sowie Vorzeitigkeitskriterien zur Erfassung des R- auf T-Phänomens. Komplexe Rhythmusstörungen wie VT, 2er-Salven und polymorphe VES wurden von der Assistentin dokumentiert und vom Kardiologen befundet.

II) Einteilung der Patienten

1) für die Auswertung der 24-h-EKG-Befunde

a) Einteilung nach vorhandenem 24-h-EKG-Material vor Flecainid-Therapie

Da es sich um eine retrospektive Untersuchung handelt, werden die Patienten ausgehend von dem vorhandenen 24-h-EKG-Material in die Gruppen I bis IV eingeteilt und innerhalb der Gruppen entsprechend dem Lowngrad vor Flecainid-Therapie zu Untergruppen zusammengefaßt (Tabelle 3a).

Gruppe I: ohne 24-h-EKG vor Flecainid

Bei den drei Patienten mit dokumentierter VT bzw. Kammerflimmern, aber ohne 24-h-EKG vor Flecainid-Therapie mußte auf eine quantitative Auswertung verzichtet werden. Sie werden gesondert in dieser Gruppe beschrieben.

Gruppe II: 24-h-EKG nur mit anderer antiarrhythmischer Therapie

Gruppe II umfaßt die 25 Patienten, von denen vor Flecainid-Therapie nur 24-h-EKG's unter anderer antiarrhythmischer Therapie vorliegen. Diagnosen (Tab. 4)

Der Grad der Herzinsuffizienz betrug bei diesen Patienten (Tabelle 5):

Ohne Herzinsuffizienzzeichen:	7 Patienten
Grad I :	2 Patienten
Grad II :	10 Patienten
Grad III:	6 Patienten

Es lagen Rhythmusstörungen folgender Ausprägung vor (Tabelle 3a):

Lowngrad IVb	bei	10 Patienten
Lowngrad IVa	bei	9 Patienten
Lowngrad III	bei	5 Patienten
Lowngrad II	bei	1 Patient

Vor Flecainid fanden durchschnittlich drei erfolglose Therapieversuche statt (Tab. 6). Als Therapiedauer definierten wir den Zeitraum vom ersten Tag der Applikation eines Medikaments bis einschließlich dem Tag des letzten, im Untersuchungszeitraum vorliegenden 24-h- bzw. Ruhe-EKG's unter dieser Medikation. Die durchschnittliche Therapiedauer mit Flecainid betrug bei den Patienten der Gruppe II 134 ($\pm$ 34) Tage.

Folgende Flecainid-Dosen wurden verwandt (Tab. 7):

150 mg/d:	1 Patient
200 mg/d:	5 Patienten
300 mg/d:	17 Patienten
400 mg/d:	1 Patient
500 mg/d:	1 Patient

Zum Vergleich mit den Ergebnissen unter Flecainid-Therapie wurde bei diesen Patienten jeweils das beste 24-h-EKG unter anderer antiarrhythmischer Therapie herangezogen.

Gruppe III: 24-h-EKG-unter Digoxin

Gruppe III umfaßt 17 Patienten, die ein 24-h-EKG nur unter Digoxintherapie hatten, das zum Vergleich diente. Diagnosen (Tab. 4).

Der Grad der Herzinsuffizienz betrug (Tab. 5):

Ohne Herzinsuffizienzzeichen: 1 Patient mit VHF

Grad I : 1 Patient

Grad II : 5 Patienten

Grad III: 8 Patienten

Grad IV : 2 Patienten

Es lagen Rhythmusstörungen folgender Ausprägung vor (Tabelle 3a):

Lownggrad IVb: 12 Patienten

Lownggrad IVa: 5 Patienten

Vor Flecainid fanden durchschnittlich zwei erfolglose Therapieversuche statt (Tab. 6). Die durchschnittliche Therapie-dauer mit Flecainid betrug 63,8 ($\pm$ 30, 1) Tage.

Folgende Flecainid-Dosen wurden verwendet (Tab. 7):

200 mg/d: 6 Patienten

300 mg/d: 9 Patienten

400 mg/d: 1 Patient

500 mg/d: 1 Patient

Gruppe IV: 24-h-EKG ohne antiarrhythmische Therapie

Gruppe IV umfaßt die 14 Patienten, bei denen ein 24-h-EKG ohne antiarrhythmische Therapie vorlag. Diagnosen (Tab. 4).

Der Grad der Herzinsuffizienz betrug (Tab. 5):

Ohne Herzinsuffizienzzeichen: 8 Patienten

Grad I : 3 Patienten

Grad II : 2 Patienten

Grad III: 1 Patient

Es lagen Rhythmusstörungen folgender Ausprägung vor (Tabelle 3a):

Lowngrad IVb: 6 Patienten

Lowngrad IVa: 8 Patienten

Vor Flecainid fanden durchschnittlich drei erfolglose Therapieversuche statt (Tab. 6). Die durchschnittliche Therapie-dauer mit Flecainid betrug 74,1 ($\pm$ 29,6) Tage. Folgende Fle-cainid-Dosen wurden verwendet (Tabelle 7):

100 mg/d: 1 Patient

200 mg/d: 2 Patienten

300 mg/d: 10 Patienten

400 mg/d: 1 Patient

b) Einteilung nach Flecainid-Mono-bzw. -Kombinations-therapie

Die 56 Patienten mit 24-h-EKG vor Flecainid-Therapie (Gruppe II bis IV) wurden zu Therapiegruppen 1 bis 6 zusammengefaßt, wobei Patienten, deren Therapie sich im Beobachtungszeitraum änderte, in mehreren Therapiegruppen aufgeführt wurden.

Gruppe 1: mit Flecainid-Monotherapie

Gruppe 1 umfaßt 16 Patienten mit einem 24-h-EKG unter Fle-cainid-Monotherapie. Diagnosen (Tab. 4).

Der Grad der Herzinsuffizienz betrug (Tab. 5):

Ohne Herzinsuffizienzzeichen: 10 Patienten

Grad I : 2 Patienten

Grad II : 3 Patienten

Grad III: 1 Patient

Bei diesen Patienten lagen Rhythmusstörungen folgender Ausprägung vor (Tab. 3b):

Lowngrad IVb: 9 Patienten
Lowngrad IVa: 6 Patienten
Lowngrad III: 1 Patient

Im Durchschnitt wurde bei den Patienten dieser Gruppe ein Therapieversuch vor Flecainid abgebrochen (Tab. 6). Die durchschnittliche Therapiedauer mit Flecainid betrug 68,6 (+ 27,3) Tage.

Es wurden folgende Flecainid-Dosen verwendet (Tab. 7):

100 mg/d: 1 Patient
200 mg/d: 1 Patient
300 mg/d: 12 Patienten
400 mg/d: 2 Patienten

Gruppe 2: Therapie mit Flecainid + Digoxin

Gruppe 2 umfaßt 27 Patienten mit einem 24-h-EKG unter Flecainid + Digoxin. Diagnosen (Tab. 4).

Der Grad der Herzinsuffizienz betrug (Tab. 5):

Ohne Herzinsuffizienzzeichen: 1 Patient m. tachykardem VHF
Grad I : 1 Patient
Grad II : 12 Patienten
Grad III: 11 Patienten
Grad IV : 2 Patienten

Es lagen Rhythmusstörungen folgenden Ausmaßes vor (Tab. 3b):

Lowngrad IVb: 16 Patienten
Lowngrad IVa: 9 Patienten
Lowngrad III: 2 Patienten

Die Patienten hatten im Durchschnitt drei erfolglose Therapieversuche vor Flecainid (Tab. 6). Die durchschnittliche Therapiedauer mit Flecainid betrug 101,3 ($\pm$ 30,2) Tage.

Folgende Flecainid-Dosen wurden verwendet (Tab. 7):

150 mg/d:	1 Patient
200 mg/d:	9 Patienten
300 mg/d:	15 Patienten
400 mg/d:	1 Patient
450 mg/d:	1 Patient

Gruppe 3: Therapie mit Flecainid + β -Blocker

Gruppe 3 umfaßt 13 Patienten mit einem 24-h-EKG unter Flecainid + β -Blocker. Davon standen 5 Patienten unter der zusätzlichen Therapie mit Digoxin.

Der Grad der Herzinsuffizienz betrug (Tab. 5):

Ohne Herzinsuffizienzzeichen:	5 Patienten
Grad I :	4 Patienten
Grad II :	2 Patienten
Grad III:	2 Patienten

Es lagen Rhythmusstörungen folgender Ausprägung vor (Tab. 3b):

Lowngrad IVb:	4 Patienten
Lowngrad IVa:	6 Patienten
Lowngrad III:	2 Patienten
Lowngrad II :	1 Patient

Durchschnittlich wurden vor Flecainid vier Therapieversuche abgebrochen (Tabelle 6). Die durchschnittliche Therapiedauer betrug 129,4 ($\pm$ 48,4) Tage.

Es wurden folgende Dosen in mg/d verwendet (Tab. 7):

Flecainid 200 + Propranolol	60	: 1 Patient
" 300 + "	20 + Digoxin:	1 Patient
" 300 + "	60	: 3 Patienten*
" 300 + Metoprolol	100	: 4 Patienten*
" 300 + "	200 + Digoxin:	1 Patient
" 300 + Atenolol	100 + Digoxin:	1 Patient
" 400 + Propranolol	30	: 1 Patient
" 500 + "	60	: 1 Patient

Gruppe 4: Therapie mit Flecainid + Amiodaron

Gruppe 4 umfaßt 4 Patienten mit einem 24-h-EKG unter Flecainid + Amiodaron. Diagnosen (Tab. 4).

Der Herzinsuffizienzgrad betrug (Tab. 5):

Grad I : 2 Patienten
Grad II : 1 Patient
Grad III: 1 Patient

Die Patienten hatten Rhythmusstörungen folgender Ausprägung (Tab. 3b):

Lowngrad IVb: 2 Patienten
Lowngrad IVa: 1 Patient
Lowngrad III: 1 Patient

Durchschnittlich fanden vor Flecainid vier Therapieversuche statt (Tabelle 6). Die durchschnittliche Therapiedauer betrug 150 ($\pm$ 77,3) Tage.

* davon 1 Patient + Digoxin

Folgende Dosen (mg/d) wurden verwendet (Tab. 7):

Flecainid 200 + Amiodaron 200 : 2 Patienten

Flecainid 200 + Amiodaron 400 : 1 Patient

Flecainid 300 + Amiodaron 600 : 1 Patient

Gruppe 5: Therapie mit Flecainid + Verapamil

Gruppe 5 umfaßt drei Patienten mit 24-h-EKG unter Flecainid + Verapamil. Diagnosen (Tab. 4).

Der Grad der Herzinsuffizienz betrug (Tab. 5):

Ohne Herzinsuffizienzzeichen: 1 Patient

Grad II : 1 Patient

Grad III: 1 Patient

Es lagen Rhythmusstörungen folgenden Ausmaßes vor (Tab. 3b):

Lowngrad IVb: 2 Patienten

Lowngrad IVa: 1 Patient

Vor Flecainid fanden durchschnittlich zwei Therapieversuche statt (Tabelle 6).

Folgende Dosen (in mg/d) wurden verwendet (Tab. 7):

Flecainid 300 + Verapamil 240 : 2 Patienten

Flecainid 300 + Verapamil 360 : 1 Patient

Die durchschnittliche Therapiedauer mit Flecainid + Verapamil betrug 45,3 (+ 19,7) Tage.

Gruppe 6: mit einem 24-h-EKG unter Flecainid-Monotherapie +
zusätzlichem 24-h-EKG unter Kombinationstherapie

Gruppe 6 umfaßt 6 Patienten mit einem 24-h-EKG unter Flecainid-Monotherapie sowie einem zusätzlichen 24-h-EKG unter antiarrhythmischer Kombinationstherapie mit Flecainid. Diagnosen (Tab. 4).

Der Grad der Herzinsuffizienz betrug (Tab. 5):

Ohne Herzinsuffizienzzeichen: 2 Patienten
Grad I : 1 Patient
Grad II : 2 Patienten
Grad III: 1 Patient

Bei diesen Patienten lagen Rhythmusstörungen folgender Ausprägung vor (Tab. 3b):

Lowngrad IVb: 4 Patienten
Lowngrad IVa: 1 Patient
Lowngrad III: 1 Patient

Vor Flecainid fanden durchschnittlich drei erfolglose Therapieversuche statt (Tabelle 6).

a) mit zusätzlichem 24-h-EKG unter Flecainid + β -Blocker

Vier der sechs Patienten (durchschnittliche Therapiedauer mit Flecainid-Monotherapie $188,5 \pm 77$ Tage) hatten ein zusätzliches 24-h-EKG unter Flecainid + β -Blocker (durchschnittliche Therapiedauer unter Kombination $138,5 \pm 47,5$ Tage). Dosen (Tab. 8).

b) mit zusätzlichem 24-h-EKG unter Flecainid + Amiodaron

Zwei der sechs Patienten (Therapiedauer unter Flecainid-Monotherapie 6 bzw. 370 Tage) hatten ein zusätzliches 24-h-EKG unter Flecainid + Amiodaron (Therapiedauer unter Kombination 151 bzw. 367 Tage). Dosen (Tab. 8).

c) mit zusätzlichem 24-h-EKG unter Flecainid + Digoxin

Zwei der sechs Patienten, die auch in Gruppe 6a aufgeführt sind (Therapiedauer unter Flecainid-Monotherapie 17 bzw. 26 Tage), hatten ein zusätzliches 24-h-EKG unter Flecainid + Digoxin (Therapiedauer unter Kombination 7 bzw. 9 Tage). Dosen (Tab. 8).

1c) - e) Einteilung nach kardialer Diagnose, Herzinsuffizienzgrad und Lowngrad vor Flecainid-Therapie

Eine Beschreibung der Patienten hinsichtlich der kardialen Diagnose, des Herzinsuffizienzgrades und des Lowngrades vor Flecainid-Therapie erfolgte bereits oben (unter B) (Tabelle 2). Die in diesen Gruppen applizierten Flecainid-Dosen sind den Tabellen 9b, c, d zu entnehmen.

2) Gruppeneinteilung für die Auswertung der Ruhe-EKG's:

Von den 59 Patienten der Gruppen I bis IV hatten 30 Patienten mit Sinusrhythmus Ruhe-EKG's vor und unter Flecainid-Therapie. Zwei zusätzliche Patienten, eine 56-jährige Patientin mit koronarer Herzerkrankung (Eingefäß-Erkrankung) und eine 70-jährige Patientin mit Mitral- und Aorteninsuffizienz, von denen kein 24-h-EKG unter Flecainid vorliegt, hatten Ruhe-EKG's vor und unter Flecainid-Therapie.

Die Patienten wurden in drei Gruppen eingeteilt, wobei einige Patienten entsprechend dem vorliegenden EKG-Material in mehreren Gruppen aufgeführt wurden.

Gruppe A: an der Medikation des Vergleichs-EKG's änderte sich als einziger Parameter Flecainid

Gruppe A umfaßt 23 Patienten mit einem Ruhe-EKG vor Flecainid ohne Therapie oder unter Medikamenten, deren Dosierung in Kombination mit Flecainid gleich blieb.

Gruppe B: mit Ruhe EKG's unter Flecainid + β -Blocker

Gruppe B umfaßt sechs Patienten mit einem Ruhe-EKG unter Flecainid + β -Blocker. Davon hatten zwei Patienten ein Vergleichs-EKG vor Flecainid unter einem β -Blocker in der gleichen Dosierung wie in Kombination mit Flecainid. Vier Patienten hatten Vergleichs-EKG's ohne Therapie oder unter Digoxin.

Gruppe C: mit Ruhe EKG's vor Flecainid unter anderer antiarrhythmischer Therapie

Gruppe C umfaßt sechs Patienten mit einem Ruhe-EKG unter Flecainid-Monotherapie und Vergleichs-EKG's unter anderer antiarrhythmischer Therapie.

III) Auswertungskriterien

1) Für die 24-h-EKG's:

a) Unterdrückung der ventrikulären Extrasystolie

Die 24-h-EKG's vor Flecainid wurden mit dem jeweils besten 24-h-EKG unter Flecainid-Therapie verglichen. Beurteilt wurde die Reduktion der ventrikulären Extrasystolen bzw. der 2er-Salven und ventrikulären Tachykardien (VT).

Als durchschnittliche VES- bzw. Couplet-Reduktion einer Gruppe wird im folgenden der Durchschnitt der individuellen, prozentualen VES- bzw. Couplet-Reduktion der einzelnen Patienten angegeben.

α) Signifikanzschwellen nach Sami:

- Zur Beurteilung der VES-Reduktion:

Nach Sami (41) ist bei Patienten mit mindestens 2,2 VES/h mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner 5 % ($p < 0,05$), bei Patienten mit durchschnittlich 4,0 VES/h mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner 1 % ($p < 0,01$) die VES-Reduktion beurteilbar (Tab. 10 a). Bei Patienten, deren mittlere VES-Häufigkeit pro Stunde unter den obigen Schwellenwerten lagen, kann zwischen Therapieeffekten und Spontanvariabilität nicht unterschieden werden. Sie werden im Hinblick auf Veränderungen des Lowngrades beschrieben.

- Zur Beurteilung der Reduktion von Couplets + Ventrikulärer Tachykardien (VT):

Patienten mit durchschnittlich mindestens 2,6 2er-Salven + VT/h sind mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner 5 % ($p < 0,05$), Patienten mit durchschnittlich mindestens 6,4 2er-Salven + VT/h mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner 1 % ($p < 0,01$) auswertbar (Tabelle 10b).

β) Erfolgskriterien

- Nach Morganroth für eine Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner 5 % ($p < 0,05$):

Morganroth (M.) (34) nahm nur Patienten mit einer durchschnittlichen VES-Häufigkeit von mindestens 30 VES/h in seine Studie auf. Für eine signifikant nachweisbare Wirksamkeit ($p < 0,05$) fordert er eine VES-Reduktion im 24-h-EKG von mindestens 83 %.

- Nach Sami für eine Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner 5 % ($p < 0,05$) und kleiner 1 % ($p < 0,01$):

Nach Sami (S.) (41) liegt eine signifikant nachweisbare Wirksamkeit hinsichtlich der VES-Unterdrückung in Abhängigkeit von der durchschnittlich vorhandenen VES-Anzahl/h schon bei einer Mindestreduktion von 65 % ($p < 0,05$) bzw. von 77 % ($p < 0,01$) vor (durchschnittliche VES-Anzahl > 30 VES/h).

Als Erfolgskriterium bei der Reduktion von 2er-Salven + VT fordert er eine Mindestreduktion von 85 % ($p < 0,05$) bzw. eine Mindestreduktion von 94 % ($p < 0,01$).

Die Erfolgskriterien beider Autoren wurden im folgenden vergleichend angewandt.

γ) Verschlechterungskriterien:

- nach Morganroth (33):

Bei einer durchschnittlichen VES-Anzahl von 1 - 50 VES/h liegt eine signifikante Verschlechterung ab einem VES-Anstieg auf das 10-fache des Ausgangswertes vor, ebenso bei einem starken Anstieg der VT-Rate, bei Änderung der Art der

VT (z.B. von nicht anhaltender zu anhaltender VT) und der Erfordernis immer gravierenderer Maßnahmen zur Beendigung einer VT.

- nach Velebit (49):

Eine Verschlechterung liegt nach Velebit (V.) bei 4-fachem VES-Anstieg, bei 10-fachem Anstieg von 2er-Salven + VT oder dem erstmaligen Auftreten einer andauernden VT vor.

b) Änderung des Lowngrades:

Bei allen Patienten wurde das Verhalten des Lowngrades beschrieben, bei Patienten, die im Hinblick auf die VES-Reduktion auswertbar waren ($p < 0,05$), getrennt nach erfolgreich und erfolglos therapierten.

2) Kriterien für die Auswertung der Ruhe-EKG's:

a) Auswahlkriterien

Ausgewertet wurden nur Patienten mit Sinusrhythmus. Die mit 50 mm/sec Papiervorschub abgeleiteten Ruhe-EKG's wurden hinsichtlich P-Wellendauer, PQ-, QRS-, QT-, QTc-Zeit und RR-Intervall ausgewertet. QTc wurde nach der Formel von Bazett

$$QTc = \frac{QT}{\sqrt{RR}}$$

berechnet, wobei der Durchschnittswert aus drei RR-Intervallen verwandt wurde.

b) Statistische Methode:

Die Wertepaare vor und unter Therapie mit Flecainid wurden nach dem Wilcoxon-Paar-Differenzen-Test für verbundene Stichproben in zweiseitiger Fragestellung ausgewertet. Falls die erforderliche Mindestanzahl an Wertepaaren für eine statistische Auswertung mit dem Test nicht vorlag, wurde nur der Durchschnitt der individuellen, prozentualen Änderungen angegeben.

D ERGEBNISSE

I) 24-h-EKG's

1) VES-Reduktion unter folgenden Aspekten

a) Vorhandenes 24-h-EKG-Material vor Flecainid

- Patienten ohne 24-h-EKG vor Flecainid

Bei den drei Patienten der Gruppe I war in einem Fall Kammerflimmern, in den beiden anderen Fällen eine anhaltende VT vor Flecainid dokumentiert. Der Patient mit Kammerflimmern vor Flecainid verstarb nach 17 Therapietagen an erneutem Kammerflimmern unter Flecainid. Bei den beiden anderen Patienten wurde Flecainid abgesetzt, in einem Fall wegen erneuter VT am 3. Therapietag, im anderen Fall nach 18 Therapietagen wegen repetitiver Kammerantwort auf eine programmierte Ventrikelstimulation.

Einzelbeschreibung:

- Patient R.W.:

Der 80-jährige Patient (KHE, Z.n. Schrittmacherimplantation wegen AV-Block III. Grades, Herzinsuffizienzgrad IV) hatte nach einem erfolglosen Therapieversuch mit Prajmaliumbitartrat unter Therapie mit Propafenon (450 mg/d) bei einem Digoxinspiegel von 4,1 ($\mu\text{g/ml}$) Kammerflimmern, das durch Reanimation beendet wurde. Unter Flecainid (200 mg/d) ergab eine 24-h-EKG-Kontrolle am 5. Therapietag 8 polymorphe VES dem Lowngrad III entsprechend. Am 17. Therapietag trat erneut Kammerflimmern auf. Eine Überdigitalisierung wurde ausgeschlossen. Nachdem sich auf Präkordialschlag zunächst Schrittmacherrhythmus eingestellt hatte, geriet der Patient in einen kardiogenen Schock. Weitere Reanimationsmaßnahmen

wurden wegen der infausten Prognose einer generalisierten Gefäßerkrankung nicht durchgeführt. Der Patient verstarb.

- Patient S.R.:

Der 42-jährige Patient (KHE: Eingefäßerkrankung, EF = 49 %, Z.n. HWI, polytope VES, ohne Herzinsuffizienzzeichen) hatte zweimal eine VT ohne Therapie, die einmal spontan sistierte, einmal durch Defibrillation und Ajmalin beendet wurde. Nach einem erfolglosen Therapieversuch mit Propafenon hatte er unter Flecainid (300 mg/d) im 24-h-EKG am 2. Therapietag 1.158 polytope VES dem Lowngrad III entsprechend. Am 3. Therapietag trat eine VT auf, die nicht auf Xylocain, aber sofort auf Ajmalin ansprach. Nach Absetzen von Flecainid verstarb der Patient unter Prajmaliumbitartrat + Sotalol an den Folgen einer VT, die weder auf Reanimation, noch auf Defibrillation ansprach.

- Patient K.H.:

Der 35-jährige Patient (ohne Anhalt für organische Herzerkrankung, EF = 63 %) hatte einmal eine VT ohne Therapie beendet durch Defibrillation. Nach einem Therapieversuch mit Prajmaliumbitartrat, der vor geplanter 24-h-EKG-Kontrolle unterbrochen worden war, hatte der Patient erneut eine VT, die durch Defibrillation durchbrochen wurde. Unter Flecainid (400 mg/d) hatte er am 7. Therapietag im 24-h-EKG 1.926 monomorphe VES und eine 2er-Salve entsprechend dem Lowngrad IVa. Aufgrund repetitiver Kammerantwort auf eine programmierte Ventrikelstimulation unter Flecainid (500 mg/d) wurde Flecainid am 18. Therapietag abgesetzt. Weiter erhielt der Patient Amiodaron (200 mg/d), worunter er im 24-h-EKG 465 monomorphe VES und 4 2er-Salven entsprechend dem Lowngrad IVa hatte.

- Patienten mit 24-h-EKG vor Flecainid:

Gruppe II: Patienten mit 24-h-EKG vor Flecainid nur unter
anderer antiarrhythmischer Therapie

Von den 25 Patienten dieser Gruppe waren 18 ($p < 0,05$) bzw. 17 ($p < 0,01$) bezüglich der VES-Reduktion auswertbar.

Nach M. ($p < 0,05$) hatten 12 der 18 Patienten Therapieerfolg ($\hat{=}$ 67 %, 3 x ohne Veränderung des Lowngrades, 9 x mit Verbesserung des Lowngrades, Tab. 11a). Nach S. wurden 14 der 18 Patienten ($p < 0,05$) erfolgreich therapiert ($\hat{=}$ 78 %, 4 x ohne Veränderung des Lowngrades, 10 x mit Verbesserung des Lowngrades, Tab. 11a) bzw. 11 der 17 Patienten ($p < 0,01$) ($\hat{=}$ 65 %, 2 x ohne Veränderung des Lowngrades, 9 x mit Verbesserung des Lowngrades (Tab. 11a.)).

Die durchschnittliche VES-Reduktion der 18 auswertbaren ($p < 0,05$) Patienten betrug 57,9 ($\pm$ 13,6) %, wobei zweimal ein VES-Anstieg auftrat. Es handelte sich weder nach V. noch nach M. um eine signifikante Verschlechterung.

Sieben Patienten waren bezüglich der VES-Reduktion nicht auswertbar. Sie verbesserten sich alle hinsichtlich des Lowngrades (Tab. 12a).

Gruppe III: Patienten mit 24-h-EKG vor Flecainid unter
Digoxin

Von den 17 Patienten dieser Gruppe waren 14 ($p < 0,05$ und $p < 0,01$) bezüglich der VES-Reduktion auswertbar. Sowohl nach den Kriterien von M. ($p < 0,05$) als auch von S. ($p < 0,05$ und $p < 0,01$) hatten 11 der 14 Patienten Therapieerfolg ($\hat{=}$ 79 %, 1 x ohne Veränderung des Lowngrades, 10 x mit Verbesserung des Lowngrades) (Tab. 11b).

Die durchschnittliche VES-Reduktion dieser 14 Patienten betrug 55,9 ($\pm$ 31,7) %. In einem Fall kam es unter Flecainid zu einem VES-Anstieg auf das 4,48-fache des Ausgangswertes mit gleichzeitiger Verschlechterung des Lowngrades von IVA auf IVb, was nach V. nicht aber nach M. eine signifikante Verschlechterung darstellt.

Drei Patienten waren zahlenmäßig nicht auswertbar. Davon hatten zwei eine Verbesserung des Lowngrades (Tab. 12b). Ein Patient verstarb an elektromechanischer Entkopplung, Pat. Sch. R. (Beschreibung S.52).

Gruppe IV: Patienten mit 24-h-EKG vor Flecainid ohne antiarrhythmische Therapie

Von den 14 Patienten dieser Gruppe waren 13 ($p < 0,05$ und $p < 0,01$) auswertbar. nach M. hatten 8 dieser 13 Patienten einen Therapieerfolg ($\hat{=}$ 61,5 %, alle mit Verbesserung des Lowngrades) (Tab. 11c).

Nach S. wurden 9 Patienten ($p < 0,05$) ($\hat{=}$ 69 %, 1 x ohne Veränderung des Lowngrades, 8 x mit Verbesserung des Lowngrades) bzw. 8 Patienten ($p < 0,01$) ($\hat{=}$ 61,5 %, alle mit Verbesserung des Lowngrades) erfolgreich therapiert (Tabelle 11c).

Die durchschnittliche VES-Reduktion dieser 13 Patienten betrug 62,3 ($\pm$ 18,3) %, wobei in einem Fall ein VES-Anstieg auftrat, der weder nach M. noch nach V. als Verschlechterung zu werten ist.

Ein Patient der Gruppe IV war zahlenmäßig nicht auswertbar. Er verbesserte sich von Grad IVA auf Grad II nach Lown.

Zusammenfassung der Ergebnisse der Gruppen II - IV (Abb. 2a) im Hinblick auf die VES-Reduktion

Von allen 56 Patienten der Gruppen II bis IV waren 45 ($p < 0,05$) bzw. 44 ($p < 0,01$) bezüglich der VES-Reduktion auswertbar.

Nach M. ($p < 0,05$) hatten 31 der 45 Patienten einen Therapieerfolg ($\hat{=}$ 69 %, 4 x ohne Veränderung des Lowngrades, 27 x mit Verbesserung des Lowngrades) (Tab. 11d).

Nach S. waren 34 der 45 Patienten ($p < 0,05$) ($\hat{=}$ 76 %, 7 x ohne Veränderung des Lowngrades, 27 x mit Verbesserung des Lowngrades) bzw. 30 der 44 Patienten ($p < 0,01$) ($\hat{=}$ 68 %, 4 x ohne Veränderung des Lowngrades, 26 x mit Verbesserung des Lowngrades, Tab. 11d) erfolgreich therapiert.

Die durchschnittliche VES-Reduktion der 45 auswertbaren Patienten ($p < 0,05$) betrug 54,5 ($\pm$ 13,4) %.

Bei 4 Patienten lag ein VES-Anstieg vor. Dabei handelte es sich in einem Fall mit einem VES-Anstieg auf das 4,48-fache des Ausgangswertes vor Flexainid-Therapie bei gleichzeitiger Verschlechterung des Lowngrades von IVa auf IVb nach V. um eine signifikante Verschlechterung im Sinne eines proarrhythmischen Effektes.

Insgesamt waren 11 Patienten wegen zu geringer VES-Zahlen bezüglich der VES-Reduktion nicht auswertbar. Davon verbesserten sich 10 hinsichtlich des Lowngrades, ein Patient verstarb unter der Therapie mit Flecainid an elektromechanischer Entkopplung (Tab. 12c).

b) VES-Reduktion unter Flecainid-Mono- bzw. Kombinations-
therapie (Abb. 2b):

Gruppe 1: Patienten mit Flecainid-Monotherapie

Von den 16 Patienten dieser Gruppe waren 14 ($p < 0,05$ und $p < 0,01$) bezüglich der VES-Reduktion auswertbar.

Davon hatten nach M. 8 Patienten einen Therapieerfolg ($\hat{=}$ 57 %, 8 x mit Verbesserung des Lowngrades).

Nach S. ($p < 0,05$) hatten 9 Patienten einen Therapieerfolg ($\hat{=}$ 64 %, 8 x mit Verbesserung des Lowngrades, 1 x mit Verschlechterung des Lowngrades von IVa auf IVb) bzw. 8 Patienten ($p < 0,01$) ($\hat{=}$ 57 %, 8 x mit Verbesserung des Lowngrades).

Therapieergebnisse unter Berücksichtigung des Lowngrades vor Flecainid siehe Tabelle 11e.

Die durchschnittliche VES-Reduktion in Gruppe 1 betrug 59,6 ($\pm 17,2$) %, wobei einmal ein VES-Anstieg vorlag, der weder nach M. noch nach V. eine signifikante Verschlechterung darstellt.

Zwei Patienten der Gruppe 1 waren bezüglich der VES-Reduktion nicht auswertbar. Bei beiden verbesserte sich der Lowngrad, in einem Fall von IV b auf III, im anderen Fall von IV a auf II.

Gruppe 2: Patienten mit Flecainid + Digoxin

Von den 27 Patienten dieser Gruppe waren 20 ($p < 0,05$ und $p < 0,01$) bezüglich der VES-Reduktion auswertbar.

Davon hatten nach M. 12 Patienten einen Therapieerfolg ($\hat{=}$ 60 %, 2 x ohne Veränderung des Lowngrades, 10 x mit Verbesserung des Lowngrades).

Nach S. ($p < 0,05$) wurden 14 Patienten ($\hat{=}$ 70 %, 3 x ohne Veränderung des Lowngrades, 11 x mit Verbesserung des Lowngrades) bzw. 12 Patienten ($p < 0,01$) ($\hat{=}$ 60 %, 2 x ohne Änderung, 10 x mit Verbesserung des Lowngrades) erfolgreich therapiert (Tab. 11f).

Die durchschnittliche VES-Reduktion betrug 35,5 ($\pm$ 26,8) %, wobei 3 Patienten einen VES-Anstieg zeigten. In einem Fall mit 4,48-fachem VES-Anstieg und gleichzeitiger Verschlechterung des Lowngrades von IVa auf IVb trat nach V. ein proarrhythmischer Effekt auf.

7 Patienten waren bezüglich der VES-Reduktion nicht auswertbar. Davon verbesserten sich 6 hinsichtlich des Lowngrades, 1 Patient verstarb unter Flecainid-Therapie an elektromechanischer Entkopplung (siehe Gruppe III) (Tab. 12d).

Gruppe 3: Patienten mit Flecainid + β -Blocker

Von den 13 Patienten der Gruppe 3 waren 11 ($p < 0,05$) bzw. 10 ($p < 0,01$) auswertbar.

Nach M. hatten 8 Patienten einen Therapieerfolg ($\hat{=}$ 73 %, 2 x ohne Veränderung des Lowngrades, 6 x mit Verbesserung des Lowngrades, Tab. 11g). Nach S. waren 8 ($p < 0,05$) ($\hat{=}$ 73 %, 2 x ohne Veränderung des Lowngrades, 6 x mit Verbesserung des Lowngrades) bzw. 7 Patienten ($p < 0,01$) ($\hat{=}$ 70 %, 1 x ohne Veränderung des Lowngrades, 6 x mit Verbesserung des Lowngrades) erfolgreich therapiert.

Für die 11 auswertbaren Patienten ($p < 0,05$) betrug die durchschnittliche VES-Reduktion 81,0 ($\pm$ 8,8) %.

Zwei Patienten dieser Gruppe waren bezüglich der VES-Reduktion nicht auswertbar. Bei beiden verbesserte sich der Lowngrad von IV b auf IV a bzw. von IV a auf III.

Gruppe 4: Patienten mit Flecainid + Amiodaron

Alle 4 Patienten der Gruppe 4 waren ($p < 0,01$) auswertbar. Alle hatten nach M. und nach S. ($p < 0,05$ und $p < 0,01$) einen Therapieerfolg (1 x ohne Veränderung des Lowngrades, 3 x mit Verbesserung des Lowngrades).

Die durchschnittliche VES-Reduktion betrug 93,7 (+ 7,0) %.

Gruppe 5: Patienten mit Flecainid + Verapamil

Alle 3 Patienten dieser Gruppe waren bezüglich der VES-Reduktion auswertbar ($p < 0,01$). Nach M. und nach S. ($p < 0,05$ und $p < 0,01$) hatten alle drei einen Therapieerfolg (3 x mit Verbesserung des Lowngrades).

Die durchschnittliche VES-Reduktion betrug 98,8 ($\pm 0,8$) %.

Gruppe 6: Patienten mit einem 24-h-EKG unter Flecainid-Monotherapie und einem zusätzlichen 24-h-EKG unter Kombinationstherapie mit Flecainid

Alle 6 Patienten der Gruppe 6 waren bezüglich der VES-Reduktion auswertbar ($p < 0,01$).

a) Patienten mit einem zusätzlichen 24-h-EKG unter
Flecainid + β -Blocker:

Nach M. führte bei 3 dieser 4 Patienten die zusätzliche β -Blocker-Gabe zur vorbestehenden Flecainid-Therapie zu keinen signifikanten Veränderungen, während 1 Patient, der unter Flecainid-Monotherapie erfolglos war, unter Kombination erfolgreich therapiert wurde (Abb. 1).

Nach S. ($p < 0,05$) ergab sich bei 2 der 4 Patienten unter Kombinationstherapie keine signifikante Veränderung. Ein Patient, der unter Monotherapie keinen Therapieerfolg hatte, wurde mit Kombination erfolgreich therapiert. Ein Patient mit Therapieerfolg unter Monotherapie bekam wegen tachykarder Phasen bei Vorhofflimmern zusätzlich einen Beta-Blocker. Unter der Kombinationstherapie hatte er keine signifikante VES-Reduktion mehr.

Nach S. ($p < 0,01$) ergab sich das gleiche Resultat wie nach M. ($p < 0,05$).

Die durchschnittliche VES-Reduktion unter Monotherapie betrug 77,4 ($\pm 13,6$) %, unter Kombinationstherapie mit β -Blockern 90,6 ($\pm 6,5$) %.

b) Patienten mit einem zusätzlichen 24-h-EKG unter
Flecainid + Amiodaron:

Beide Patienten dieser Gruppe waren auswertbar ($p < 0,01$).

Nach M. und nach S. ($p < 0,05$ und $p < 0,01$) veränderte die Kombination mit Amiodaron bei einem Patienten das Therapieergebnis nicht signifikant, während sie bei dem anderen Patienten zum Therapieerfolg führte (Abb. 1).

Die durchschnittliche VES-Reduktion betrug unter Monotherapie 58,8 ($\pm$ 37,8) %, unter Kombinationstherapie 95,9 ($\pm$ 1,4) %.

c) Patienten mit einem zusätzlichen 24-h-EKG unter
Flecainid + Digitalis:

Beide Patienten dieser Gruppe waren auswertbar ($p < 0,01$).

Nach M. und nach S. ($p < 0,01$) ergaben sich unter der Kombination mit Digoxin bei beiden Patienten keine signifikanten Veränderungen (Abb. 1).

Nach S. ($p < 0,05$) brachte die Kombination mit Digoxin bei dem einen Patienten keine signifikante Veränderung, bei dem anderen Patienten dagegen einen Therapieerfolg.

Die durchschnittliche VES-Reduktion unter Monotherapie betrug 58,7 ($\pm$ 37,0) %, unter Kombination mit Digoxin 81,7 ($\pm$ 9,9) %.

1c) Ergebnisse der Patienten mit gleicher kardialer Diagnose:

- Ergebnisse der Patienten mit KHE:

Von den 21 Patienten mit KHE waren 16 bezüglich der VES-Reduktion auswertbar ($p < 0,01$). Nach M. und nach S. ($p < 0,05$ und $p < 0,01$) hatten 10 Patienten einen Therapieerfolg ($\hat{=}$ 56 %, 1 x ohne Veränderung des Lowngrades, 9 x mit Verbesserung des Lowngrades, Abb. 2 a).

Die durchschnittliche VES-Reduktion betrug 26,1 %, wobei bei 3 Patienten ein VES-Anstieg auftrat. In einem Fall mit 4,48-fachem VES-Anstieg handelte es sich nach V. um eine signifikante Verschlechterung.

4 Patienten konnten bezüglich der VES-Reduktion nicht ausgewertet werden. Einer dieser Patienten verstarb unter Flecainid-Therapie an Kammerflimmern (siehe Patient S.R., Gruppe I), bei einem anderen Patienten wurde Flecainid wegen erstmaligem Auftreten einer VT abgesetzt. Bei 2 Patienten verbesserte sich der Lowngrad.

- Patienten mit z.n. Infarkt:

9 der 21 Patienten (Tab. 2) mit KHE hatten mindestens einen Infarkt hinter sich.

Davon konnten 6 bezüglich der VES-Reduktion ausgewertet werden ($p < 0,01$). Nach M. und nach S. ($p < 0,05$ und $p < 0,01$) hatten 2 Patienten einen Therapieerfolg (2 x mit Verbesserung des Lowngrades, Abb. 2 a).

Im Durchschnitt ergab sich für die 6 auswertbaren Patienten ein VES-Anstieg um 2,7 %. 2 Patienten hatten einen nicht signifikanten VES-Anstieg.

- Ergebnisse der Patienten ohne Infarktamnese:

Bei 12 der Patienten mit KHE ergab sich kein Hinweis für einen abgelaufenen Infarkt. Es waren 10 Patienten bezüglich der VES-Reduktion auswertbar ($p < 0,01$). Nach M. und nach S. ($p < 0,05$ und $p < 0,01$) hatten 7 Patienten einen Therapieerfolg ($\hat{=}$ 70 %, 1 x ohne Veränderung des Lowngrades, 6 x mit Verbesserung des Lowngrades, Abb. 2 a).

Die durchschnittliche VES-Reduktion betrug 35,9 %, wobei bei 1 der 10 Patienten ein 4,48-facher VES-Anstieg auftrat, der nach V. eine signifikante Verschlechterung darstellte.

2 Patienten konnten bezüglich der VES-Reduktion nicht ausgewertet werden. Davon verstarb ein Patient unter Flecainid an Kammerflimmern (Patient S.R., Gruppe I), der andere Patient hatte eine Verbesserung des Lowngrades.

- Ergebnisse der Patienten mit Herzvitium:

9 Patienten hatten ein durch Herzkatheterbefund gesichertes Vitium. Davon waren 7 Patienten bezüglich der VES-Reduktion auswertbar ($p < 0,01$). Nach M. und nach S. ($p < 0,05$ und $p < 0,01$) hatten 6 Patienten einen Therapieerfolg (1 x ohne Veränderung des Lowngrades, 5 x mit Verbesserung des Lowngrades, Abb. 2a).

Die durchschnittliche VES-Reduktion betrug 87,7 %.

2 Patienten konnten im Hinblick auf die VES-Reduktion nicht ausgewertet werden. Bei beiden verbesserte sich der Lowngrad.

- Ergebnisse der Patienten mit KHE und zusätzlichem Vitium:

2 Patienten hatten eine KHE und ein Vitium (Tab. 2). Nach M. und S. ($p < 0,05$ und $p < 0,01$) hatte ein Patient Therapieer-

folg, der andere nicht. Bei beiden verbesserte sich der Lowngrad.

Die durchschnittliche VES-Reduktion betrug 75,7 %.

- Ergebnisse der Patienten mit CMP:

12 Patienten hatten eine dilatative CMP (Tab. 2). Bezüglich der VES-Reduktion waren 10 Patienten auswertbar ($p < 0,01$). Davon hatten nach M. 9 Patienten einen Therapieerfolg ($\hat{=}$ 90 %, 9 x mit Verbesserung des Lowngrades, Abb. 2a).

Nach S. waren alle 10 Patienten ($p < 0,05$) ($\hat{=}$ 100 %, 1 x ohne Veränderung des Lowngrades, 9 x mit Verbesserung des Lowngrades) bzw. 9 Patienten ($p < 0,01$) ($\hat{=}$ 90 %, 9 x mit Verbesserung des Lowngrades) erfolgreich therapiert.

Die durchschnittliche VES-Reduktion betrug 92,4 %.

2 Patienten waren bezüglich der VES-Reduktion nicht auswertbar. Davon verstarb ein Patient unter der Therapie mit Flecainid kombiniert mit mehreren anderen Antiarrhythmika an elektromechanischer Entkopplung (Patient Sch. R.), bei dem anderen Patienten verbesserte sich der Lowngrad.

- Ergebnisse der Patienten mit MKP-Syndrom:

3 Patienten hatten ein MKP-Syndrom (Tab. 2). Im Hinblick auf die VES-Reduktion waren 2 Patienten auswertbar ($p < 0,01$). Beide hatten nach M. und nach S. ($p < 0,05$ und $p < 0,01$) einen Therapieerfolg (1 x ohne Veränderung des Lowngrades, 1 x mit Verbesserung des Lowngrades).

Die durchschnittliche VES-Reduktion betrug 98,5 %.

Ein Patient konnte bezüglich der VES-Reduktion nicht ausgewertet werden. Bei ihm verbesserte sich der Lowngrad.

- Ergebnisse des Patienten mit WPW-Syndrom:

Bei einem Patienten wurde ein WPW-Syndrom (Tab. 2) diagnostiziert. Er hatte mit einem VES-Anstieg um 140,5 % keinen Therapieerfolg, verbesserte sich aber im Lownggrad.

- Ergebnisse des Patienten mit hypertensiver Herzerkrankung:

Der Patient mit hypertensiver Herzerkrankung (Tab. 2) konnte bezüglich der VES-Reduktion nicht ausgewertet werden. Er zeigte eine Verbesserung des Lownggrades.

- Ergebnisse des Patienten mit Cor pulmonale:

Eine Patientin mit Cor pulmonale (Tab. 2) hatte nach M. keinen Therapieerfolg. Nach S. war sie erfolgreich ($p < 0,05$) bzw. ohne Erfolg ($p < 0,01$) therapiert.

Sie hatte eine VES-Reduktion von 69,4 %.

- Ergebnisse der Patienten ohne Anhalt für eine organische Herzerkrankung:

9 Patienten boten keinen Anhalt für eine organische Herzerkrankung. Davon waren 8 Patienten auswertbar ($p < 0,01$). Nach M. hatten 4 Patienten einen Therapieerfolg (alle mit Verbesserung des Lownggrades, Abb. 2a).

Nach S. waren 5 Patienten ($p < 0,05$) (alle mit Verbesserung des Lownggrades) bzw. 4 Patienten ($p < 0,01$) (alle mit Verbesserung des Lownggrades) erfolgreich therapiert.

Die durchschnittliche VES-Reduktion betrug 46,3 %, wobei in einem Fall ein VES-Anstieg auftrat, der weder nach M. noch nach V. eine signifikante Verschlechterung darstellt.

Ein Patient war bezüglich der VES-Reduktion nicht auswertbar. Bei ihm wurde Flecainid wegen repetitiver Kammerantwort auf eine programmierte Ventrikelstimulation abgesetzt (Patient K.H.).

d) Ergebnisse der Patienten mit gleichem Herzinsuffizienzgrad vor Flecainid-Therapie

- Patienten ohne Herzinsuffizienzzeichen:

Von den 18 Patienten, die vor Flecainid-Therapie keine Herzinsuffizienzzeichen zeigten, waren 13 auswertbar ($p < 0,01$). Nach M. hatten 8 Patienten einen Therapieerfolg ($\hat{=} 62\%$, 1 x ohne Veränderung des Lowngrades, 7 x mit Verbesserung des Lowngrades, Abb. 2b).

Nach S. waren 9 Patienten ($p < 0,05$) ($\hat{=} 69\%$, 2 x ohne Veränderung des Lowngrades, 7 x mit Verbesserung des Lowngrades) bzw. 8 Patienten ($p < 0,01$) erfolgreich therapiert.

Die durchschnittliche VES-Reduktion betrug 58,4 %, wobei bei 2 Patienten ein VES-Anstieg auftrat, der weder nach M. noch nach V. eine signifikante Verschlechterung darstellt.

5 Patienten konnten bezüglich der VES-Reduktion nicht ausgewertet werden. Davon wurde Flecainid bei 1 Patienten wegen erneutem Auftreten einer VT unter Flecainid (Patient S.R.), bei einem anderen wegen repetitiver Kammerantwort auf eine programmierte Ventrikelstimulation (Patient K.H.) abgesetzt. Bei den 3 restlichen Patienten verbesserte sich der Lowngrad.

- Patienten mit Herzinsuffizienzgrad I:

Alle 6 Patienten, die dem Herzinsuffizienzgrad I entsprachen, waren bezüglich der VES-Reduktion auswertbar ($p < 0,01$).

Nach M. und nach S. ($p < 0,05$ und $p < 0,01$) hatten 4 Patienten einen Therapieerfolg (alle mit Verbesserung des Lowngrades, Abb. 2b).

Die durchschnittliche VES-Reduktion betrug 13,0 %, wobei bei 1 Patient ein VES-Anstieg auf das 4,48-fache des Ausgangswertes auftrat, was nach V. eine signifikante Verschlechterung darstellt.

- Patienten mit Herzinsuffizienzgrad II:

Von diesen 17 Patienten waren 11 auswertbar ($p < 0,01$). Nach M. hatten 8 Patienten einen Therapieerfolg ($\hat{=} 73$ %, 1 x ohne Veränderung des Lowngrades, 7 x mit Verbesserung des Lowngrades, Abb. 2b).

Nach S. waren 9 Patienten ($p < 0,05$) ($\hat{=} 82$ %, 2 x ohne Veränderung des Lowngrades, 7 x mit Verbesserung des Lowngrades) bzw. 8 Patienten ($p < 0,01$) ($\hat{=} 73$ %, 1 x ohne, 7 x mit Verbesserung des Lowngrades, Abb. 2b) erfolgreich therapiert.

Die durchschnittliche VES-Reduktion betrug 83,5 %.

6 Patienten waren hinsichtlich der VES-Reduktion nicht auswertbar. Bei allen verbesserte sich der Lowngrad.

- Patienten mit Herzinsuffizienzgrad III:

Von den 15 Patienten mit dem Herzinsuffizienzgrad III waren 14 auswertbar ($p < 0,01$). Davon hatten nach M. 10 Patienten einen Therapieerfolg ($\hat{=} 71$ %), 1 x ohne Veränderung des Lowngrades, 9 x mit Verbesserung des Lowngrades, Abb. 2b). Nach S. hatten 11 Patienten ($p < 0,05$) ($\hat{=} 79$ %, 1 x ohne Veränderung des Lowngrades, 10 x mit Verbesserung des Lowngrades) bzw. 10 Patienten ($p < 0,01$) ($\hat{=} 71$ %, 1 x ohne, 9 x mit Verbesserung des Lowngrades) einen Therapieerfolg.

Die durchschnittliche VES-Reduktion betrug 66,3 %, wobei in einem Fall ein VES-Anstieg auftrat, der weder nach M., noch nach V. eine signifikante Verschlechterung darstellt.

Ein Patient konnte quantitativ nicht ausgewertet werden. Er verstarb vor der Durchführung einer 24-h-EKG-Kontrolle an elektromechanischer Entkopplung (Patient Sch.R.).

- Patienten mit Herzinsuffizienzgrad IV:

Von diesen 3 Patienten konnten 2 quantitativ ausgewertet werden ($p < 0,01$). Sowohl nach M. als auch nach S. ($p < 0,05$ und $p < 0,01$) hatten beide einen Therapieerfolg (beide mit Verbesserung des Lowngrades, Abb. 2b).

Die durchschnittliche VES-Reduktion betrug 94,5 %.

Ein Patient war bezüglich der VES-Reduktion nicht auswertbar. Er verstarb unter Flecainid-Therapie an Kammerflimmern (Patient R.W.).

e) Ergebnisse der Patienten mit gleichem Lowngrad vor Flecainid-Therapie

- Ergebnisse der Patienten mit Lowngrad IVb:

Von diesen 28 Patienten waren 22 bezüglich der VES-Reduktion auswertbar ($p < 0,01$). Davon wurden nach M. und nach S. ($p < 0,05$ und $p < 0,01$) 18 erfolgreich therapiert ($\hat{=}$ 82 %, 1 x ohne Veränderung des Lowngrades, 17 x mit Verbesserung des Lowngrades, Tab. 11d, Abb. 2c).

Die durchschnittliche VES-Reduktion betrug 75,8 ($\pm$ 13,3) %, wobei bei einem Patienten ein VES-Anstieg auftrat, der weder nach M. noch nach V. eine signifikante Verschlechterung darstellt.

6 Patienten waren nicht auswertbar. 5 davon verbesserten sich im Lowngrad, 1 verstarb unter Therapie mit Flecainid an elektromechanischer Entkopplung (siehe Patient Sch.R.) (Tabelle 12d).

- Patienten mit Lowngrad IVa:

18 der 22 Patienten mit Lowngrad IVa waren auswertbar ($p < 0,01$). Davon hatten nach M. 9 Therapieerfolg ($\hat{=} 50\%$, 1 x ohne Veränderung des Lowngrades, 8 x mit Verbesserung des Lowngrades) (Tab. 11d, Abb. 2c). Nach S. waren 12 ($p < 0,05$) ($\hat{=} 67\%$, 1 x ohne Veränderung des Lowngrades, 11 x mit Verbesserung des Lowngrades) bzw. 9 Patienten ($p < 0,01$) ($\hat{=} 50\%$, 1 x ohne, 8 x mit Verbesserung des Lowngrades) erfolgreich therapiert.

Die durchschnittliche VES-Reduktion betrug $28,9 (\pm 28,1)\%$, wobei bei 3 Patienten ein VES-Anstieg auftrat. In einem Fall mit 4,48-fachem VES-Anstieg bei gleichzeitiger Verschlechterung des Lowngrades von IVa auf IVb handelt es sich nach V. um eine signifikante Verschlechterung.

4 Patienten waren nicht auswertbar. Bei allen verbesserte sich der Lowngrad (Tab. 12d).

- Patienten mit Lowngrad III:

Von diesen 5 Patienten waren 4 ($p < 0,05$) bzw. 3 ($p < 0,01$) auswertbar.

Davon hatten nach M. 3 Patienten einen Therapieerfolg (2 x ohne Veränderung des Lowngrades, 1 x mit Verbesserung des Lowngrades).

Nach S. hatten 3 Patienten ($p < 0,05$) (2 x ohne, 1 x mit Verbesserung des Lowngrades) bzw. 2 Patienten ($p < 0,01$) (1

x ohne, 1 x mit Verbesserung des Lowngrades) einen Therapieerfolg (Tab. 11d, Abb. 2c).

Die durchschnittliche VES-Reduktion der 4 Patienten ($p < 0,05$) betrug 86,4 ($\pm 19,0$) %.

Ein Patient war nicht auswertbar. Er verbesserte sich auf Grad I nach Lown (Tab. 12d).

- Patient mit Lowngrad II:

Der Patient mit Lowngrad II war bezüglich der VES-Reduktion auswertbar ($p < 0,01$). Er hatte sowohl nach M. als auch nach S. ($p < 0,05$ und $p < 0,01$) Therapieerfolg mit 100 % VES-Reduktion, wobei sich der Lowngrad nicht änderte (Tab. 11d, Abb. 2c).

Die Veränderungen des Lowngrades unter Flecainid-Therapie zeigt zusammenfassend Tabelle 13.

2) Reduktion von 2er-Salven + VT nach den Kriterien von Sami

Von den insgesamt 50 Patienten mit Lowngrad IVa bzw. IVb vor Flecainid-Therapie war bei 6 Patienten ($p < 0,05$) ($\hat{=}$ 12,0 %) bzw. 2 Patienten ($p < 0,01$) ($\hat{=}$ 4,0 %) die Anzahl von 2er-Salven + VT ausreichend für die statistische Auswertung.

Alle diese Patienten hatten nach S. ($p < 0,05$ und $p < 0,01$) unter Flecainid bezüglich der VES-Reduktion Therapieerfolg. 2er-Salven + VT wurden unter Flecainid vollständig unterdrückt.

Reduktion der Couplets bei allen Patienten mit Lowngrad IVa und IVb vor Flecainid-Therapie:

Von den 50 Patienten mit Lowngrad IVa bzw. IVb vor Flecainid-Therapie hatten 33 Couplets mit exakter Zahlenangabe im 24-h-EKG.

Die Anzahl der Couplets betrug im Durchschnitt vor Flecainid 145,2/24 h, unter Flecainid-Therapie 6,1/24 h, was einer Reduktion um 95,8 % entspricht. Bei den Patienten, die im Hinblick auf die VES-Reduktion erfolgreich therapiert waren (23 Patienten nach M., 26 ($p < 0,05$) bzw. 23 ($p < 0,01$) Patienten nach S.), ergab sich eine Reduktion von 92,2 % (bezogen auf die 23 Patienten) bzw. 96,1 % (bezogen auf die 26 Patienten).

Reduktion der Couplets bei allen Patienten mit Lowngrad IVa vor Flecainid-Therapie

Alle 22 Patienten mit Lowngrad IVa vor Flecainid-Therapie hatten exakte Zahlenangaben bezüglich der Couplets im 24-h-EKG.

Sie hatten im Durchschnitt 9,8 2er-Salven/24 h (maximal 36 Couplets/24 h) vor Flecainid-Therapie, unter Flecainid durchschnittlich 0,5 Couplets/24 h (maximal 8 Couplets/24 h), was einer Reduktion von 94,9 % entspricht.

Bei Patienten, die bezüglich der VES-Reduktion einen Therapieerfolg hatten (nach M. 9 Patienten, nach Sami ($p < 0,05$) 12 Patienten bzw. ($p < 0,01$) 9 Patienten), ergab sich eine Reduktion der Couplets von 100 % (bezogen auf die 9 Patienten) bzw. von 92,9 % (bezogen auf die 12 Patienten).

Reduktion von VT bei Patienten mit Lowngrad IVb vor Flecainid-Therapie

Von den 28 Patienten mit Lowngrad IVb vor Flecainid-Therapie hatten 22 eine exakte Zahlenangabe bezüglich der VT-Ereignisse.

Sie hatten im Durchschnitt 11,9 Ereignisse/24 h (maximal 11 QRS andauernd) vor Therapie mit Flecainid, unter Flecainid-Therapie durchschnittlich 5,1 Ereignisse/24 h (maximal 15 QRS andauernd).

Die durchschnittliche VT-Reduktion betrug bei diesen 22 Patienten 90,8 %, bei den 17 Patienten, die bezüglich der VES-Unterdrückung erfolgreich (nach M. und nach Sami ($p < 0,05$ und $p < 0,01$) therapiert waren, 90,5 %.

3) Änderung des Lowngrades

46 ($\hat{=}$ 82,1 %) aller 56 Patienten hatten eine Verbesserung des Lowngrades, bei 8 Patienten ($\hat{=}$ 14,3 %) veränderte sich der Lowngrad nicht (Tab. 12, 13).

Ein Patient ($\hat{=}$ 1,8 % hatte unter Flecainid + Digoxin eine Verschlechterung des Lowngrades von IVa auf IVb bei gleichzeitigem 4,48-fachen VES-Anstieg. Ein Patient ($\hat{=}$ 1,8 %) mit Lowngrad IVb vor Flecainid verstarb unter Flecainid + Digoxin am 5. Therapietag vor einer 24-h-EKG-Kontrolle an elektromechanischer Entkopplung.

4) Erfolg und Dosis

- Übersicht über alle Patienten (N = 56):

Von den 56 Patienten mit 24-h-EKG vor Flecainid waren 45 ($p < 0,05$) bzw. 44 ($p < 0,01$) bezüglich der VES-Reduktion auswertbar. Applizierte Dosis und Therapieeffekt verhielten sich wie folgt:

100 mg/d: 1 Patient	{	(mit TE nach M. ($p < 0,05$)
	{	(mit TE nach S. ($p < 0,05$)
	{	(mit TE nach S. ($p < 0,01$)
150 mg/d: 1 Patient	{	(ohne TE nach M.
	{	(mit TE nach S. ($p < 0,05$)
	{	(ohne TE nach S. ($p < 0,01$)
200 mg/d: 9 Patienten	{	(davon 7 mit TE nach M.
	{	(davon 8 mit TE nach S. ($p < 0,05$)
	{	(davon 7 mit TE nach S. ($p < 0,01$)
300 mg/d: 30 Patienten	{	(davon 19 mit TE nach M.
	{	(davon 20 mit TE nach S. ($p < 0,05$)
	{	(davon 18 mit TE nach S. ($p < 0,01$)
400 mg/d: 2 Patienten	{	(
450 mg/d: 1 Patient	{	(alle mit TE nach M. u. S.
500 mg/d: 1 Patient	{	(($p < 0,05$ u. $p < 0,01$)

11 Patienten waren nicht auswertbar. Davon erhielten 4 eine Dosis von 200 mg/d, 6 Patienten 300 mg/d und 1 Patient 400 mg Flecainid/d. 10 dieser 11 Patienten verbesserten sich im Lowngrad (Tab. 12d), 1 Patient verstarb an Kammerflimmern (Patient R.W.).

- Patienten mit 24-h-EKG's unter verschiedenen Flecainid-Dosen

8 Patienten hatten 24-h-EKG's unter verschiedenen Flecainid-Dosen.

Nach M. änderte sich bei 3 Patienten unter verschiedenen Flecainid-Dosen das Therapieergebnis nicht (Abb. 3a).

5 Patienten, die unter der niedrigeren Dosis keine ausreichende VES-Reduktion zeigten, hatten unter der höheren Flecainid-Dosis einen Therapieerfolg.

1 dieser 5 Patienten hatte unter beiden Flecainid-Dosen den gleichen Lowngrad, bei 4 Patienten verbesserte sich der Lowngrad unter höherer Dosis.

Nach S. ($p < 0,05$) änderte sich in fünf Fällen das Therapieergebnis unter verschiedenen Flecainid-Dosen nicht. 3 Patienten hatten unter höherer Flecainid-Dosis das bessere Therapieergebnis (Abb. 3b).

Nach S. ($p < 0,01$) führte eine Dosiserhöhung bei 3 Patienten zu keinen signifikanten Veränderungen, bei 5 Patienten zum Therapieerfolg (Abb. 3a).

II) Ruhe-EKG's

1) Gruppe A: An der Medikation des Vergleichs-EKG's änderte sich als einziger Parameter Flecainid

Alle Ergebnisse der Gruppe A (N = 23) waren mit dem Wilcoxon-Paar-Differenzen-Test auswertbar (Tab. 14a).

Unter Flecainid-Therapie ergab sich eine signifikante Verlängerung der P-Wellendauer von 0,10 ($\pm$ 0,02) sec auf 0,12 ($\pm$ 0,02) sec um 16,9 % ($p < 0,05$) (Tab. 14a). Die PQ-Dauer änderte sich signifikant von 0,18 ($\pm$ 0,03) sec auf 0,22 ($\pm$ 0,04) sec, die durchschnittliche Verlängerung betrug 24,8 % ($p < 0,005$).

Bei 10 der 23 Patienten der Gruppe A trat unter der Therapie mit Flecainid ein AV-Block I. Grades auf.

Es zeigte sich eine signifikante Verlängerung der QRS-Dauer von 0,09 ($\pm$ 0,02) sec auf 0,11 ($\pm$ 0,03) sec um 16,5 % ($p < 0,01$).

In einem Fall trat unter Flecainid-Therapie ein LSB neu auf.

Es kam zu einer nicht signifikanten Verlängerung der QT-Dauer um 4,0 %, der QTc-Dauer um 1,2 % und des RR-Intervalls um 4,9 %. Zeitintervalle siehe Tab. 14a.

Gruppe B: Patienten mit EKG's unter Flecainid + β -Blocker (N = 6):

Die beiden Patienten mit einem Vergleichs-EKG vor Flecainid unter β -Blocker-Therapie konnten ebenso wie die 4 Patienten mit einem Vergleichs-EKG vor Flecainid ohne Therapie bzw. mit Digoxin aufgrund der geringen Anzahl mit dem Wilcoxon-

Test nicht ausgewertet werden. Zeitintervalle und durchschnittliche Änderungswerte siehe Tab. 14b₁ und Tab. 14b₂.

Unter der Kombinationstherapie von Flecainid + β -Blocker trat bei 2 Patienten ein AV-Block I. Grades neu auf.

Gruppe C: Patienten mit Vergleichs-EKG vor Flecainid-Therapie unter anderer antiarrhythmischer Therapie

In dieser Gruppe (N = 6) war der Wilcoxon-Test bezüglich der QT-Dauer und des RR-Intervalls anwendbar, wobei sich unter Flecainid-Therapie eine statistisch nicht signifikante Verlängerung des QT-Intervalls um 2,5 % und des RR-Intervalls um 4,6 % ergab. Zeitintervalle und durchschnittliche Änderungswerte siehe Tab. 14c.

Bei 3 der 6 Patienten trat ein AV-Block I. Grades neu auf.

III) Nebenwirkungen (Tab. 15)

14 der 59 Patienten mit 24-h-EKG unter Flecainid hatten unter dieser Therapie Nebenwirkungen. Bei 1 von 2 zusätzlichen Patienten, von denen nur Ruhe-EKG's unter Flecainid vorlagen, wurde die Therapie wegen Sehstörungen abgebrochen. Es traten also bei 15 von insgesamt 61 Patienten ($\hat{=}$ 24,6 %) Nebenwirkungen auf.

Bei einigen Patienten traten mehrere Nebenwirkungen gleichzeitig auf.

Bei 3 Patienten traten kardiale Nebenwirkungen auf: In 2 Fällen zeigten sich EKG-Veränderungen (zunehmende LSB-Bilder mit QRS-Verbreiterung bis auf 0,18 sec). Bei 1 Patienten wurde die Therapie mit Flecainid wegen Vorwärtsversagen abgebrochen.

An extrakardialen Nebenwirkungen traten bei 4 Patienten Schwindel, bei 4 Patienten Sehstörungen, bei 3 Patienten Müdigkeit, bei 2 Patienten Übelkeit auf. Bei 2 Patienten trat eine unklare Transaminasenerhöhung, bei 1 Patienten eine unklare Lymphopenie unter Flecainid-Therapie auf. Jeweils 1 Patient klagte über Kopfschmerzen, gastrointestinale Unverträglichkeit, Mundtrockenheit, Potenzstörungen.

Insgesamt wurde Flecainid bei 7 Patienten wegen Nebenwirkungen abgesetzt.

IV) Abgesetzt

Bei 18 der 61 Patienten wurde die Flecainid-Therapie im Untersuchungszeitraum abgebrochen ($\hat{=}$ 29,5 %): in 8 Fällen wegen dokumentierter Erfolglosigkeit, in 1 Fall wegen weiterbestehender, subjektiver Palpitationen, bei 7 Patienten wegen Nebenwirkungen, in 2 Fällen wegen postoperativ nicht mehr bestehender Indikation (Tab. 16).

1) Ursache:

a) wegen Erfolglosigkeit:

Bei 8 Patienten, die eine durchschnittliche Flecainid-Dosis von 343,8 mg/d erhielten, wurde die Therapie wegen nicht ausreichendem antiarrhythmischen Therapieergebnis abgebrochen.

- Patienten mit VT unter Flecainid (N = 2):

Bei 2 Patienten wurde Flecainid wegen des Auftretens einer anhaltenden VT unter Therapie abgesetzt.

- Patient mit ungenügender VES-Unterdrückung im Rahmen einer programmierten Ventrikelstimulation:

Flecainid wurde bei einem Patienten (Patient K.H.) nach einer elektrophysiologischen Untersuchung mit programmierter Ventrikelstimulation wegen Erfolglosigkeit abgesetzt.

- Patienten mit ungenügender VES-Reduktion im 24-h-EKG (N = 4):

Bei 4 Patienten wurde die Flecainid-Therapie wegen ungenügender VES-Reduktion im 24-h-EKG abgebrochen, wobei bei

einem Patienten gleichzeitig eine Verschlechterung des Lowngrades von IVa auf IVb auftrat.

- Patient mit ungenügendem Therapieergebnis im Hinblick auf den Lowngrad:

1 der 8 Patienten war hinsichtlich der VES-Reduktion erfolgreich therapiert. Die Flecainid-Therapie wurde bei ihm wegen weiterbestehendem Lowngrad IVb trotz einer VES-Reduktion von 97,4 % abgebrochen.

b) wegen Nebenwirkungen:

Flecainid wurde bei 7 Patienten, die eine durchschnittliche Dosis von 228,6 mg/d erhielten, wegen Nebenwirkungen abgesetzt.

6 Patienten hatten bezüglich der VES-Reduktion unter Flecainid Therapieerfolg, in einem Fall lag keine 24-h-EKG-Kontrolle vor. Die Therapie wurde bei 2 Patienten wegen Transaminasenerhöhung, in 1 Fall wegen unklarer Lymphopenie, bei 1 Patienten wegen Sehstörungen, in 2 Fällen wegen zunehmender LSB-Bilder im EKG und in 1 Fall wegen Vorwärtsversagen abgebrochen (siehe III).

c) wegen postoperativ nicht mehr bestehender Indikation:

Bei einem Patienten, der mit Flecainid + Verapamil erfolgreich therapiert war, war nach Klappenersatz bei kombiniertem Aortenvitium eine antiarrhythmische Therapie nicht mehr erforderlich.

Bei einem anderen Patienten, der ebenfalls mit Flecainid Therapieerfolg hatte, wurde nach Bypass-OP bei koronarer Dreigeßßerkrankung wegen postoperativ aufgetretenem Vorhof-

flimmern die Therapie auf Verapamil + Chinidin umgestellt, worunter der Patient weiterhin eine ausreichende VES-Reduktion hatte.

d) wegen subjektiv persistierender Rhythmusstörungen:

Flecainid wurde bei einem Patienten mit dokumentiertem Therapieerfolg im 24-h-EKG vom Hausarzt aufgrund persistierender subjektiver Beschwerden (Herzstolpern) abgesetzt.

2) Weiterer Verlauf nach Absetzen von Flecainid

Nach dem Absetzen der Flecainid-Therapie fanden im Beobachtungszeitraum durchschnittlich 1,4 weitere Therapieversuche statt (von 0 bis 6).

15 der 18 Patienten, bei denen Flecainid abgesetzt wurde, waren bezüglich der VES-Reduktion auswertbar ($p < 0,01$).

- Patienten mit Therapieerfolg im 24-h-EKG unter anderer Therapie:

10 dieser 15 Patienten hatten nach M. und nach S. ($p < 0,05$ und $p < 0,01$) unter der neuen Therapie eine ausreichende VES-Reduktion. Die Therapie erfolgte in 5 Fällen mit Amiodaron, jeweils in einem Fall mit Amiodaron + Propranolol, mit Propafenon, mit Verapamil + Chinidin, mit Ajmalin + Propranolol. Ein Patient, der Digoxin erhielt, hatte nach Klappenersatz ohne antiarrhythmische Therapie den Lowngrad I.

3 dieser 10 bezüglich der VES-Reduktion zunächst erfolgreich therapierten Patienten verstarben im weiteren Verlauf: 2 Patienten mit Therapieerfolg unter Amiodaron verstarben unter dieser Therapie an Herzversagen bzw. einem Infarkt. 1

Patient mit Therapieerfolg unter Ajmalin + Propranolol verstarb an einer nicht zu durchbrechenden VT.

- Patienten ohne Therapieerfolg im 24-h-EKG bei weiteren Therapieversuchen:

Nach M. und S. ($p < 0,05$ und $p < 0,01$) blieben 5 Patienten unter anderen Antiarrhythmika ohne Therapieerfolg (3 Patienten erhielten Amiodaron, jeweils 1 Patient erhielt Amiodaron + Verapamil bzw. Propafenon).

1 dieser 5 Patienten, der unter Mono-Therapie mit Amiodaron bezüglich der VES-Reduktion keinen Therapieerfolg hatte, verstarb im weiteren Verlauf nach erfolgreicher Einstellung unter der Kombination von Amiodaron + Flecainid an elektromechanischer Entkopplung: Patient L.M.

Patient L.M.:

Der 33-jährige Patient (CMP, EF = 17 %, Herzinsuffizienzgrad III, Lowngrad IVb vor Flecainid-Therapie, Z.n.VT ohne antiarrhythmische Therapie) hatte unter Propafenon + Digoxin im 24-h-EKG den Lowngrad IVb. Unter einer Flecainid-Dosis von 300 mg/d trat am 5. Therapietag erneut eine VT auf, weswegen Flecainid abgesetzt wurde. Wegen eines nicht ausreichenden Therapieergebnisses unter Amiodaron mit Lowngrad IVb im 24-h-EKG erhielt er die Kombination von Amiodaron 600 mg/d + Flecainid 300 mg/d, worunter er im 24-h-EKG den Lowngrad III hatte. Unter dieser Medikation verstarb er am 50. Therapietag im Verlauf einer terminalen Herzinsuffizienz an elektromechanischer Entkopplung. Reanimation und Defibrillation blieben erfolglos.

- Bezüglich der VES-Reduktion nicht auswertbare Patienten:

3 Patienten waren nach Absetzen von Flecainid wegen fehlendem 24-h-EKG-Material zahlenmäßig nicht auswertbar.

Davon verstarben 2 Patienten an Kammerflimmern ohne antiarrhythmische Therapie: Die antiarrhythmische Therapie war in einem Fall wegen infauster Prognose einer generalisierten Gefäßsklerose bei einem 80-jährigen Patienten, im anderen Fall nur vorübergehend perioperativ bei Klappenersatz abgebrochen worden.

Der Patient, bei dem Flecainid wegen persistierender subjektiver Rhythmusstörungen abgesetzt worden war, hatte anschließend 6 Therapieversuche, die alle wegen subjektiver Beschwerden ohne 24-h-EKG-Kontrolle abgebrochen wurden.

Insgesamt verstarben 6 der 18 Patienten, bei denen die Flecainid-Therapie abgebrochen worden war, im weiteren Verlauf.

V) Verstorben unter Flecainid-Therapie

Insgesamt verstarben 5 von 61 Patienten ($\hat{=}$ 8,2 %) unter der Therapie mit Flecainid (Tab. 17). 4 Patienten erhielten Flecainid-Monotherapie. 1 Patient erhielt die Kombination Amiodaron + Flecainid (Patient L.M.).

Die Todesursachen der restlichen 4 Patienten waren Kammerflimmern, VT, elektromechanische Entkopplung und Apoplex.

Die Patienten hatten im Durchschnitt 1,7 Therapieversuche vor Flecainid (von 1 bis 3 Versuchen).

Fallbeschreibung:

- 1 Patient verstarb an Kammerflimmern (siehe Patient R.W., S.21).

1 Patient verstarb an VT (T.H.):

Der 66-jährige, bezüglich der VES-Reduktion nicht auswertbare, Patient (KHE, Z.n. Infarkt, Herzinsuffizienzgrad II) verbesserte sich im 24-h-EKG vom Lowngrad IVb unter Digoxin auf den Lowngrad III unter Flecainid + Digoxin. Er verstarb am 6. Tage der Flecainid-Therapie an einer erstmals aufgetretenen VT. Reanimation und Defibrillation blieben erfolglos.

2 Patienten verstarben an elektromechanischer Entkopplung:

(Pat. L.M. siehe S.50)

(Pat. Sch.R.):

Der 50-jährige Patient (CMP, EF = 43 %, Herzinsuffizienzgrad III, Lowngrad IVb unter Therapie mit Digoxin) bekam am 5. Therapietag mit Flecainid 200 mg/d vor einer 24-h-EKG-Kontrolle erstmals eine anhaltende VT. Reanimation und Pacer blieben erfolglos, die VT war auch durch andere Antiarrhythmika nicht zu durchbrechen.

1 Patient verstarb an einem Apoplex (B.A.):

Der 85-jährige Patient (KHE, ohne Herzinsuffizienzzeichen, unter Therapie mit Propafenon Lowngrad IVb, Z.n. Kammerflimmern ohne antiarrhythmische Therapie, beendet durch Xylocain) war unter Flecainid 300 mg/d nach M. erfolglos, nach S. ($P < 0,05$ und $p < 0,01$) erfolgreich therapiert bei gleichzeitiger Verbesserung auf den Lowngrad III. Der Patient verstarb am 44. Therapietag an einem Apoplex.

E DISKUSSION

I) Methodenkritik des 24-h-EKG's

1) Genauigkeit der Methode

- Ableitung der EKG-Signale:

Aufgrund der Beweglichkeit des Patienten während der Aufnahmezeit können einerseits viele unterschiedlich konfigurierte Artefakte entstehen, die unter Umständen vom Computer als falsch positive Ereignisse gewertet werden. Andererseits werden beim Ablösen einer Elektrode oder beim Auftreten hochfrequenter Störungen extrakardialer Genese wie z.B. bei Muskelzittern positive Ereignisse vom Computer nicht registriert. Da die Aufzeichnung auf zwei Kanälen erfolgt, liegt in solchen Fällen eine weitere Ableitung zur Vergleichskontrolle vor.

- Auswertung durch den Computer:

Für die zeitgeraffte Analyse mit dem verwendeten Neilson-Arrhythmie-Computer liegt die Sensitivität für die Erfassung der QRS-Ereignisse nach Bethge bei über 90 % (5, Abb. 4). Der Anteil falsch negativer Ereignisse beläuft sich also auf weniger als 10 %.

Die Spezifität für die QRS-Erfassung liegt weit über 90 %, d.h. der Prozentsatz falsch positiver Anzeigen liegt unter 10 %.

Nach von Leitner (29) ist eine hohe Sensitivität von 95,3 % bei einer ebenfalls hohen Spezifität von 97,2 % für die Erfassung von VES vorhanden. Am stärksten differieren die Werte für die Erfassung von Asystolien mit 100 % Sensitivität bei einer Spezifität von 45,6 %. Für Couplets und Salven

beträgt die Sensitivität 91,8 %, bei einer Spezifität von 93,4 %.

Die Reproduzierbarkeit zeitgeraffter Computeranalyse ist nach Bethge (5) ebenfalls sehr hoch. Er gibt einen Korrelationskoeffizienten von 0,998 ($p < 0,001$) an.

- Auswertung durch den Kardiologen:

Trotz insgesamt hoher Sensitivitäts- und Spezifitätswerte bedarf das Auswertungssystem der Validierung durch den Kardiologen, der komplexe Rhythmusstörungen wie multiforme VES anhand von Stichproben qualitativ, alle konsekutiven Formen wie 2er-Salven und ventrikuläre Tachykardien (VT), ebenso Pausen länger als 1.500 msec quantitativ auswertet.

2) Wertigkeit der Methode

Die 24-h-Langzeit-Elektrokardiographie ist als Routinemethode zur Erfassung ventrikulärer Arrhythmien dem 30-minütigen Rhythmusstreifen und dem Belastungs-EKG überlegen, da die ventrikulären Extrasystolen in Anbetracht ihrer hohen Spontanvariabilität während einer ganztägigen Beobachtungszeit am sichersten erfaßt werden (31, 47). Das Belastungs-EKG dient als ergänzende Untersuchung, da einige wenige Rhythmusstörungen nur unter Belastung dokumentiert werden können (40). Einen weiteren Vorteil des 24-h-Langzeit-EKG's stellt der nicht invasive Charakter im Gegensatz zur elektrophysiologischen Untersuchung mit programmierter Ventrikulärstimulation dar. Diese Methode ist bei einer Gruppe mit extrem hohem Risiko eines plötzlichen Herztodes, wie Patienten mit z.B. Reanimation oder mit anhaltenden ventrikulären Tachykardien zur Diagnosestellung und Therapieaustestung indiziert (22, 47).

II) Methodenkritik der Gruppeneinteilung und

III) Vergleich der erhaltenen Ergebnisse mit den Ergebnissen anderer Untersuchungen

Gruppeneinteilung nach vorhandenem 24-h-EKG-Material vor Flecainid-Therapie

- Gruppe I: Patienten ohne Vergleichs-24-h-EKG vor Flecainid-Therapie

Die Patienten der Gruppe I konnten wegen der fehlenden Vergleichsmöglichkeit bezüglich der VES-Reduktion nicht ausgewertet werden. Ein Patient verstarb unter Flecainid-Therapie an Kammerflimmern, bei den beiden anderen Patienten wurde Flecainid wegen erneutem Auftreten einer VT bzw. wegen repetitiver Kammerantwort auf eine programmierte Ventrikelsimulation abgesetzt.

Es lag bei diesen 3 Patienten also kein ausreichender Therapieeffekt vor.

- Gruppe II - IV: Patienten mit 24-h-EKG vor Flecainid-Therapie

Die Gruppen II - IV wurden nach vorhandenem 24-h-EKG-Material vor Flecainid-Therapie eingeteilt. Verglichen wurde jeweils das beste 24-h-EKG vor Flecainid-Therapie mit dem besten 24-h-EKG unter Flecainid.

Durch die Zusammenfassung von Patienten mit gleichartigem 24-h-EKG-Material sollten möglichst stichhaltige Ergebnisse erzielt werden. Von den Patienten der Gruppe II waren nur 24-h-EKG's vor Flecainid unter anderer antiarrhythmischer Therapie vorhanden, weshalb in dieser Gruppe eine niedrigere Erfolgsrate als in den Gruppen III und IV mit Vergleichs-

EKG's unter Digoxin bzw. ohne antiarrhythmische Therapie zu erwarten war.

Optimales Vergleichsmaterial hatten also die Patienten der Gruppe IV.

Im Hinblick auf die Aussagekraft der Gruppenergebnisse an sich und hinsichtlich der Vergleichbarkeit der Ergebnisse untereinander (Abb. 2a) muß außerdem der heterogene Aufbau der Gruppen bezüglich folgender Parameter berücksichtigt werden:

- Aufbau der Gruppen hinsichtlich der kardialen Diagnosen der Patienten (Abb. 5a):

Die Gruppe II war diesbezüglich relativ heterogen aufgebaut: mit einer Ausnahme hatten alle Patienten eine organische Herzerkrankung, wobei der Anteil mit KHE 32 % betrug. Alle Patienten der Gruppe III hatten eine organische Herzerkrankung, davon 47 % eine KHE. In der Gruppe IV bot die Hälfte der Patienten keinen Anhalt für eine organische Herzerkrankung, 22 % der Patienten hatten eine KHE.

Für Patienten mit organischer Herzerkrankung, insbesondere mit einer KHE und eingeschränkter Auswurffrac tion wurden generell für die antiarrhythmische Therapie (45) und speziell für die Therapie mit Flecainid (1) niedrigere Erfolgsraten angegeben als für Patienten ohne organische Herzerkrankung und ohne Einschränkung der Auswurffrac tion.

- Aufbau der Gruppen im Hinblick auf den Grad der Herzinsuffizienz der Patienten (Abb. 6a):

Hinsichtlich des Herzinsuffizienzgrades der Patienten war die Gruppe II relativ heterogen aufgebaut. 24 % der Patienten entsprachen dem Grad III. In der Gruppe III hatten über die Hälfte der Patienten den Grad III (47 %) bzw. IV (11 %), weshalb man bei ihnen von einer höhergradigen Einschränkung der linksventrikulären (LV-)Funktion ausgehen konnte. In der

Gruppe IV bot der Großteil der Patienten (57 %) keine Herzinsuffizienzzeichen.

- Aufbau der Gruppen im Hinblick auf den Lowngrad der Patienten vor Flecainid-Therapie (Abb. 7a):

Etwa ein Viertel der Patienten der Gruppe II hatte Rhythmusstörungen geringeren Schweregrades entsprechend den Lowngraden II (4 %) bzw. III (20 %), 36 % entsprachen dem Lowngrad IVa, 40 % dem Lowngrad IVb. Alle Patienten dieser Gruppe hatten wie oben erwähnt bei Erstellung des Lowngrades vor Flecainid eine andere antiarrhythmische Therapie erhalten. In den beiden anderen Gruppen waren nur Patienten mit Lowngrad IVa bzw. IVb vertreten. Dabei umfaßte die Gruppe III den größten Anteil an Patienten mit höhergradigen Rhythmusstörungen entsprechend dem Lowngrad IVb (71 %), während in der Gruppe IV der Anteil der Patienten mit Lowngrad IVa (57 %) überwog.

- Aufbau der Gruppen im Hinblick auf die Anzahl der Therapieversuche vor Flecainid (Tab. 6):

Die meisten wegen Erfolglosigkeit oder Nebenwirkungen abgebrochenen Therapieversuche vor Flecainid hatten die Patienten der Gruppe II mit durchschnittlich 3,3 Therapieversuchen, gefolgt von den Patienten der Gruppe IV mit durchschnittlich 2,7 und den Patienten der Gruppe III mit durchschnittlich 1,7 Therapieversuchen vor Flecainid.

Die Patienten der Gruppen II und IV waren also im Durchschnitt gegenüber drei, die Patienten der Gruppe III gegenüber zwei anderen Antiarrhythmika therapierefraktär.

- Aufbau der Gruppen im Hinblick auf Flecainid-Monotherapie bzw. Kombinationstherapie mit Flecainid sowie auf die applizierte Flecainid-Dosis:

Das beste 24-h-EKG vor Flecainid wurde mit dem jeweils besten 24-h-EKG unter Flecainid-Therapie verglichen, wobei es sich in 14 Fällen um Flecainid-Monotherapie, ansonsten um Kombinationstherapie mit Digoxin, β -Blockern, Amiodaron oder Verapamil handelte (Abb. 8). Die Gruppen II bis IV waren also keine einheitlichen Therapiegruppen.

In der Gruppe II erhielten 16 % der Patienten Flecainid-Monotherapie, 84 % eine Kombinationstherapie mit Digoxin, β -Blocker, Verapamil oder Amiodaron.

Die Gruppe III, in der 88 % der Patienten Flecainid + Digoxin erhielten, stellt praktisch eine einheitliche Therapiegruppe für diese Kombination dar. Da alle Patienten ein Vergleichs-EKG vor Flecainid unter Digoxin haben, bieten sich in etwa Vergleichsmöglichkeiten wie bei einem prospektiven Versuchsaufbau.

Ebenfalls gute Vergleichsmöglichkeiten waren in der Gruppe IV mit Vergleichs-EKG ohne antiarrhythmische Therapie und einem Patientenanteil unter Flecainid-Monotherapie von 64 % gegeben.

Die verwendete Flecainid-Dosis war in der Gruppe II mit durchschnittlich 294 mg/d geringfügig höher als in den Gruppen III und IV mit 279,4 mg/d bzw. 278,6 mg/d (Tab. 9a).

Für die Patienten der Gruppe II lagen nur Vergleichs-EKG's unter anderer antiarrhythmischer Therapie, also kein optimales Vergleichsmaterial, vor. Sie hatten sich vor Flecainid gegenüber drei anderen Antiarrhythmika als therapierefraktär erwiesen. Die Gruppe war hinsichtlich der kardialen Diagnose der Patienten relativ heterogen aufgebaut, der Anteil an

Patienten mit höhergradiger Herzinsuffizienz bzw. höhergradigen Rhythmusstörungen war geringer als in den Gruppen III und IV. Es ergab sich eine Erfolgsrate von 67 % nach M. und von 78 % ($p < 0,05$) bzw. von 65 % ($p < 0,01$) nach S. Die durchschnittliche VES-Reduktion betrug 58 %.

Da 84 % der Patienten Flecainid in Kombination mit Digoxin bzw. β -Blocker, Amiodaron oder Verapamil erhielten, ist das gute Ergebnis nicht allein auf die antiarrhythmische Wirksamkeit von Flecainid zurückzuführen.

Von den Patienten der Gruppe III, die gegenüber zwei anderen Antiarrhythmika refraktär waren, lag nahezu optimales Vergleichsmaterial vor. Die Gruppe ist praktisch als Therapiegruppe für die Kombination von Flecainid + Digoxin zu werten. Für diese Gruppe, die den höchsten Anteil an Patienten mit organischer Herzerkrankung, insbesondere mit KHE sowie mit höhergradiger Herzinsuffizienz bzw. schwerwiegenden Rhythmusstörungen aufwies, ergab sich wider Erwarten die höchste Erfolgsrate mit 79 % nach M. und nach S. ($p < 0,05$ u. $p < 0,01$). Die durchschnittliche VES-Reduktion betrug 56 %.

Auch die Patienten der Gruppe IV, die gegenüber drei anderen Antiarrhythmika therapierefraktär waren, boten gute Vergleichsmöglichkeiten. Diese Gruppe, in der 50 % der Patienten keinen Anhalt für eine organische Herzerkrankung bzw. für eine Herzinsuffizienz boten und in der die meisten Patienten dem Lowngrad IVa entsprachen, hatte das schlechteste Therapieergebnis mit einer Erfolgsrate von 61,5 % nach M. und 69 % ($p < 0,05$) bzw. 61,5 % ($p < 0,01$) nach S. Die durchschnittliche VES-Reduktion betrug 62 %.

Für alle 56 Patienten der Gruppen II bis IV ergab sich eine Erfolgsrate von 69 % nach M. und 79 % ($p < 0,05$) bzw. 68 % ($p < 0,01$) nach S. bei einer durchschnittlichen VES-Reduk-

tion von 54 %. Die durchschnittliche Flecainid-Dosis betrug 293 mg/d.

In Kurzzeitstudien über den Therapieeffekt von Flecainid wurden Erfolgsraten von 69 % bis zu 90 % beschrieben (2, 4, 12, 20, 26, 27, 33), wobei im Durchschnitt eine Flecainid-Dosis von 250 mg/d bis 500 mg/d appliziert wurde.

Prospektive Langzeituntersuchungen dokumentieren eine gute antiarrhythmische Wirkung von Flecainid:

Es wurden Erfolgsraten von 80 % bis 90 % beschrieben (17, 25, 52, 54). Die untersuchte Patientenzahl variierte von 10 bis 35 klinisch stabilen Patienten, die applizierte Flecainid-Dosis von 300 mg/d bis 400 mg/d.

Folgende Faktoren könnten für die insgesamt geringere Erfolgsrate in der vorliegenden Arbeit von Bedeutung sein:

- Während für die prospektiven Studien nur klinisch stabile Patienten ausgewählt wurden, umfaßt diese Untersuchung alle Patienten der Klinik, die Flecainid im Untersuchungszeitraum erhielten.
- Im Durchschnitt wurde eine geringere Flecainid-Dosis appliziert.
- Aufgrund der retrospektiven Auswertung waren nicht immer optimale Vergleichsmöglichkeiten gegeben.

Gruppeneinteilung nach Flecainid-Mono- bzw. Kombinations-therapie

Ein weiterer Orientierungsschwerpunkt war die Differenzierung nach Flecainid-Monotherapie und Kombinationstherapie

mit Digoxin, β -Blockern, Verapamil oder mit Amiodaron, wobei Patienten mit gleicher Therapie zu den Gruppen 1 bis 6 zusammengefaßt wurden. Von den Patienten dieser Therapiegruppen lag kein einheitliches 24-h-EKG-Material zum Vergleich vor, d.h. innerhalb einer Gruppe wurden die 24-h-EKG's von Patienten unter gleicher Therapie mit 24-h-EKG's ohne antiarrhythmische Therapie, unter Digoxin und unter anderer antiarrhythmischer Therapie verglichen:

Gruppen 1 - 3:

Es lagen in der Gruppe 1 mit Flecainid-Monotherapie von 69 % der Patienten Vergleichs-EKG's ohne antiarrhythmische Therapie, in der Gruppe 2 mit Kombinations-therapie von Flecainid + Digoxin von 59 % der Patienten ein Vergleichs-EKG unter Digoxin, also in beiden Gruppen gute Vergleichsmöglichkeiten vor (Abb. 9a). Dies trifft für die Patienten der Gruppe 3 mit Kombinationstherapie von Flecainid + β -Blocker, von denen 54 % ein Vergleichs-EKG unter anderer antiarrhythmischer Therapie, 31 % ohne antiarrhythmische Therapie und 15 % unter Digoxin hatten, nicht zu (Abb. 9a).

Die Therapiegruppen 1 bis 3 zeigten einen heterogenen Aufbau bezüglich der folgenden Parameter:

- Aufbau der Gruppen im Hinblick auf die kardiale Diagnose der Patienten (Abb. 5b):

In der Gruppe 1 mit Flecainid-Monotherapie hatten insgesamt 56 % der Patienten eine organische Herzerkrankung (19 % hatten eine KHE), während die restlichen 44 % keinen Anhalt für eine organische Herzerkrankung boten. In den Gruppen 2 und 3 ließ der hohe Anteil an Patienten mit organischer Herzerkrankung von 100 % bzw. 77 %, vor allem an Patienten mit KHE von 37 % bzw. 54 % auf überwiegend schwer therapierbare Patienten schließen (1, 45).

- Aufbau der Gruppen im Hinblick auf den Herzinsuffizienzgrad der Patienten vor Flecainid-Therapie (Abb. 6b):

Der Großteil der Patienten der Gruppe 1 (62 %) zeigte keine Herzinsuffizienzzeichen. Dagegen hatten knapp die Hälfte der Patienten der Gruppe 2 eine ausgeprägte Herzinsuffizienz entsprechend dem Grad III (41 %) und IV (7 %). Man konnte also in dieser Gruppe von einer höhergradigen Einschränkung der LV-Funktion ausgehen. Für die Gruppe 3 ergab sich ein relativ heterogener Aufbau mit Überwiegen von Patienten ohne Herzinsuffizienzzeichen (39 %) bzw. mit den Graden I (31 %) und II (15 %).

- Aufbau der Gruppen im Hinblick auf den Lowngrad der Patienten vor Flecainid-Therapie (Abb. 7b):

Der Großteil der Patienten der Gruppen 1 - 3 zeigte schwerwiegende Rhythmusstörungen. Während in den Gruppen 1 und 2 mehr als die Hälfte der Patienten (56 % bzw. 59 %) den Lowngrad IVb hatten, überwog in der Gruppe 3 der Anteil an Patienten mit dem Lowngrad IVa (46 %).

- Aufbau der Gruppen im Hinblick auf die Anzahl erfolgloser Therapieversuche vor Flecainid (Tab. 6):

Die Patienten der Gruppe 1 waren im Durchschnitt gegenüber einem, die Patienten der Gruppen 2 und 3 gegenüber drei bzw. vier anderen Antiarrhythmika therapierefraktär. Die Gruppe 3 mit Kombination von Flecainid + β -Blocker war also als schwer therapierbar einzustufen.

- Aufbau der Gruppen im Hinblick auf die applizierten Dosen von Flecainid bzw. der Kombinationsmedikamente (Tab. 9a):

In der Gruppe 1 mit Flecainid-Monotherapie wurde eine durchschnittliche Flecainid-Dosis von 231,3 mg/d, in der Gruppe 2

mit Flecainid + Digoxin wurde eine durchschnittliche Flecainid-Dosis von 270,4 mg/d appliziert.

Die 13 Patienten der Gruppe 3 mit Kombinations-Therapie von Flecainid und einem β -Blocker bekamen eine durchschnittliche Flecainid-Dosis von 315,6 mg/d, wobei 7 Patienten ($\hat{=}$ 54 %) durchschnittlich 50,0 mg/d Propranolol, 5 Patienten ($\hat{=}$ 38 %) im Durchschnitt 120 mg/d Metoprolol und 1 Patient ($\hat{=}$ 8 %) 100 mg/d Atenolol erhielten.

Wertung der Ergebnisse der Gruppen 1 - 3 unter Berücksichtigung der obigen Parameter (Abb. 2b)

- Ergebnisse unter Flecainid-Monotherapie

In der Gruppe 1 mit Flecainid-Monotherapie, in der die meisten Patienten keinen Anhalt für eine organische Herzerkrankung boten, hatten 57 % der Patienten nach M. und 64 % ($p < 0,05$) bzw. 57 % ($p < 0,01$) nach S. einen Therapieerfolg. Die durchschnittliche VES-Reduktion betrug 60 %.

- Ergebnisse unter der Kombinationstherapie von Flecainid und Digoxin:

Von den Patienten der Gruppe 2 mit Therapie unter Flecainid kombiniert mit Digoxin hatten 60 % nach M., nach S. 70 % ($p < 0,05$) bzw. 60 % ($p < 0,01$) einen Therapieerfolg.

Wie oben erwähnt, entsprach die Gruppe III mit Vergleichs-EKG's unter Digoxin einer nahezu ideal auswertbaren Therapiegruppe für die Kombination von Flecainid mit Digoxin. Hier ergab sich eine Erfolgsrate von 79 % nach M. und nach S. ($p < 0,05$ und $p < 0,01$).

Die niedrigere Erfolgsrate in der Gruppe 2 könnte u.a. dadurch zustande gekommen sein, daß 37 % der Patienten nur

Vergleichs-EKG's unter anderer antiarrhythmischer Therapie hatten, von denen das jeweils beste verwandt wurde (Abb. 9a).

Der bessere Therapieerfolg in der Gruppe III läßt vermuten, daß die ermittelten Erfolgsraten der Therapiegruppen 1 bis 6 aufgrund des heterogenen Vergleichsmaterials unter den Erfolgsraten liegen, die bei optimalen Vergleichsmöglichkeiten ermittelt werden.

Die Patienten mit Flecainid-Monotherapie hatten also eine geringere Erfolgsrate als die Patienten mit der Kombinationstherapie von Flecainid und Digoxin.

Die durchschnittliche Flecainid-Dosis unter Monotherapie betrug 231,3 mg/d, in Kombination mit Digoxin 270,4 mg/d in der Gruppe 2 bzw. 279,4 mg/d in der Gruppe III.

Von den Patienten unter Flecainid + Digoxin hatte ein größerer Anteil eine organische Herzerkrankung, insbesondere eine KHE, sowie eine Herzinsuffizienz höheren Schweregrades als von den Patienten mit Flecainid-Monotherapie.

Bei den beiden Patienten der Gruppe 6c, die ein 24-h-EKG unter Flecainid-Monotherapie und ein 24-h-EKG unter Flecainid kombiniert mit Digoxin hatten, änderte sich nach M. und nach S. ($p < 0,01$) das Therapieergebnis unter Kombination nicht. Nach S. ($p < 0,05$) hatte einer der Patienten, der unter Flecainid-Monotherapie keinen Therapieerfolg hatte, unter Flecainid kombiniert mit Digoxin einen Therapieerfolg.

Untersuchungen über die Auswirkung der Kombination von Flecainid mit Digitalis auf den antiarrhythmischen Effekt sind uns nicht bekannt. Bei herzgesunden Probanden fand man einen signifikanten Anstieg des Digoxinspiegels bei Kombination von Flecainid mit Digoxin gegenüber alleiniger Digoxin-

Therapie (30), ebenso eine signifikante Verlängerung der PQ-Zeit unter Kombination.

- Ergebnisse unter der Kombinationstherapie von Flecainid und einem β -Blocker:

Von den Patienten der Gruppe 3 mit Therapie unter Flecainid kombiniert mit einem β -Blocker hatten 73 % nach M. und 73 % ($p < 0,05$) bzw. 70 % ($p < 0,01$) einen Therapieerfolg. Die durchschnittliche VES-Reduktion betrug 81 %.

Die Ergebnisse dieser Gruppe waren wie oben erwähnt wegen des uneinheitlichen Vergleichsmaterials von eingeschränkter Aussagekraft.

Von den 4 Patienten der Gruppe 6a, von denen ein 24-h-EKG unter Flecainid-Monotherapie und ein zusätzliches 24-h-EKG unter der Kombination von Flecainid mit einem β -Blocker vorlag, hatten nach M. und nach S. ($p < 0,01$) 3 unter Monotherapie das gleiche Ergebnis wie unter Kombinationstherapie. 1 Patient, der unter Therapie mit Flecainid 300 mg/d + Digoxin keinen ausreichenden Therapieerfolg zeigte, wurde nach Zugabe von Metoprolol 200 mg/d erfolgreich therapiert.

Es ergab sich in jedem Fall unter der Kombinationstherapie von Flecainid und einem β -Blocker ein besseres Therapieergebnis als unter Flecainid-Monotherapie (siehe oben). Die durchschnittliche Flecainid-Dosis unter Kombinationstherapie betrug 315,4 mg/d, unter Monotherapie 231,3 mg/d.

Unter Kombinationstherapie wurde ein Anstieg des Plasmaspiegels von Flecainid und von Propranolol beschrieben (30).

In einer Untersuchung von Stern (46) ergab sich unter der Monotherapie mit einer Flecainid-Dosis von 150 mg/d eine durchschnittliche Reduktion der VES von 38 %, der Couplets und VT von 75 %. Unter der Kombination der gleichen Flecai-

nid-Dosis mit einer Propranolol-Dosis von 60 mg/d zeigte sich keine stärkere antiarrhythmische Wirkung. Es kam sogar zu einem geringen, aber nicht signifikanten Anstieg der Couplets und der VT.

Ob die höhere Erfolgsrate in der vorliegenden Arbeit allein auf die höhere Flecainid-Dosis zurückzuführen war, oder ob eine antiarrhythmische Wirkungsverstärkung erst bei höheren Flecainid- und/oder β -Blocker-Dosen auftritt, bedarf weiterer Abklärung.

- Ergebnisse unter der Kombinationstherapie von Flecainid mit Amiodaron bzw. mit Verapamil:

Die zusätzliche Gabe von Flecainid zur vorbestehenden Therapie mit Amiodaron bzw. Verapamil führte bei allen 4 Patienten der Gruppe 4 bzw. 3 Patienten der Gruppe 5 zum Therapieerfolg. Die durchschnittliche VES-Reduktion betrug 93,7 % bzw. 98,8 %.

Kardiale Diagnosen, Herzinsuffizienzgrad, Lowngrad siehe Abb. 5c, 6c, 7c.

Ergebnisse der Patienten mit gleicher kardialer Diagnose

Die Patienten mit der Diagnose einer CMP und die Patienten mit einem Herzvitium hatten mit einer Erfolgsrate von 90 % bzw. 86 % nach M. und nach S. ($p < 0,05$ u. $p < 0,01$) und einer durchschnittlichen VES-Reduktion von 92,4 % bzw. 87,7 % die besten Therapieergebnisse (Abb. 2c). Die durchschnittliche Flecainid-Dosis von 258,3 mg/d bzw. 266,7 mg/d war niedriger als in den anderen Diagnosegruppen.

Die Patienten mit KHE, die eine durchschnittliche Flecainid-Dosis von 311,9 mg/d erhielten, hatten mit einem Therapieerfolg von 56 % nach M. und S. ($p < 0,05$ bzw. $< 0,01$) und einer

VES-Reduktion von 26,1 % eine deutlich niedrigere Erfolgsrate.

Dabei hatten die 9 Patienten mit Infarktanamnese, die eine durchschnittliche Flecainid-Dosis von 322,2 mg/d erhielten, mit einer Erfolgsrate von 33 % und einem durchschnittlichen VES-Anstieg von 2,7 % ein schlechteres Ergebnis als die 12 Patienten ohne Infarkt. Sie hatten eine Erfolgsrate von 70 % und eine durchschnittliche VES-Reduktion von 35,9 % unter einer durchschnittlichen Flecainid-Dosis von 304,2 mg/d.

Für Patienten mit KHE wurden signifikant schlechtere Therapieergebnisse als für Patienten mit anderen kardialen Diagnosen beschrieben (1, 45).

Bei 5 der 21 Patienten mit KHE trat ein VES-Anstieg auf, der in keinem Fall eine signifikante Verschlechterung darstellt.

Wider Erwarten niedrig war die Erfolgsrate der 9 Patienten, die keinen Anhalt für eine organische Herzerkrankung boten. Sie hatten einen Therapieerfolg von 50 % nach M. und 63 % nach S. ($p < 0,05$) bzw. 50 % ($p < 0,01$) bei einer durchschnittlichen VES-Reduktion von 46,3 % unter einer durchschnittlichen Flecainid-Dosis von 288,9 mg/d.

Von den 3 Patienten mit MKP-Syndrom, die eine durchschnittliche Flecainid-Dosis von 266,7 mg/d erhielten, hatten 2 Therapieerfolg mit einer VES-Reduktion von 98,5 %.

Weder der Patient mit WPW-Syndrom noch der Patient mit hypertensiver Herzerkrankung konnte quantitativ ausgewertet werden. Bei beiden verbesserte sich unter Flecainid-Therapie der Lowngrad.

Die Patientin mit Cor pulmonale, die eine Flecainid-Dosis von 150 mg/d kombiniert mit Digoxin erhielt, hatte mit einer

VES-Reduktion von 69,4 % nach M. und nach S. ($p < 0,01$) keinen Therapieerfolg, nach S. ($p < 0,05$) Therapieerfolg.

Ergebnisse der Patienten mit gleichem Herzinsuffizienzgrad

Wider Erwarten ergab sich für die 18 Patienten ohne Herzinsuffizienzzeichen mit einem Therapieerfolg von 62 % nach M. und 69 % ($p < 0,05$) bzw. 62 % ($p < 0,01$) nach S. bei einer VES-Reduktion von 58,4 % eine niedrigere Erfolgsrate als für die Patienten mit höheren Insuffizienzgraden (Abb. 2d). Die Patienten erhielten eine durchschnittliche Flecainid-Dosis von 288,9 mg/d.

Von den 6 Patienten mit Grad I, die eine durchschnittliche Flecainid-Dosis von 266,7 mg/d erhielten, hatten nach M. und nach S. ($p < 0,05$ und $p < 0,01$) 4 einen Therapieerfolg bei einer durchschnittlichen VES-Reduktion von 95,1 %.

Die besten Therapieergebnisse hatten die 17 Patienten mit Grad II. Nach M. ergab sich eine Erfolgsrate von 73 %, nach S. von 82 % ($p < 0,05$) bzw. 73 % ($p < 0,01$) bei einer durchschnittlichen VES-Reduktion von 83,5 %. Diese Patienten erhielten im Durchschnitt 297,1 mg/d Flecainid, eine höhere Dosis als die Patienten der anderen Herzinsuffizienzgrade.

Die 15 Patienten mit Grad III, die eine durchschnittliche Flecainid-Dosis von 270,0 mg/d erhielten, hatten nach M. eine Erfolgsrate von 71 %, nach S. von 79 % ($p < 0,05$) bzw. von 71 % ($p < 0,01$) bei einer durchschnittlichen VES-Reduktion von 66,3 %.

2 der 3 Patienten mit Grad IV hatten Therapieerfolg. 1 Patient verstarb unter Flecainid-Therapie an Kammerflimmern. Die Patienten erhielten im Durchschnitt eine Flecainid-Dosis von 233,3 mg/d.

Aus unseren Untersuchungen ergaben sich keine Hinweise für eine schlechtere Erfolgsrate bei Patienten mit höherem Herzinsuffizienzgrad.

Ergebnisse der Patienten mit gleichem Lowngrad vor Flecainid-Therapie

Der Patient mit Lowngrad II vor Flecainid-Therapie hatte unter einer Flecainid-Dosis von 500 mg/d kombiniert mit Propranolol 60 mg/d Therapieerfolg mit vollständiger VES-Unterdrückung (Abb. 2e).

Von den 5 Patienten mit Lowngrad III vor Flecainid hatten nach M. und nach S. ($p < 0,05$) 3, nach S. ($p < 0,01$) 2 einen Therapieerfolg mit einer durchschnittlichen VES-Reduktion von 86,4 %. Sie erhielten eine durchschnittliche Flecainid-Dosis von 280,0 mg/d.

Von den Patienten mit Lowngrad II bzw. III lagen nur 24-h-EKG's vor Flecainid unter anderer antiarrhythmischer Therapie vor, von denen jeweils das beste verwandt wurde. Ohne antiarrhythmische Therapie waren bei diesen Patienten Rhythmusstörungen höheren Schweregrades anzunehmen, was die Therapie mit einem Antiarrhythmikum wie Flecainid rechtfertigt.

Für die 22 Patienten mit Lowngrad IVa vor Flecainid ergab sich nach M. eine Erfolgsrate von 50 %, nach S. von 67 % ($p < 0,05$) bzw. von 50 % ($p < 0,01$). Die durchschnittliche VES-Reduktion betrug nur 28,9 %, da bei 3 Patienten ein VES-Anstieg auftrat. In einem Fall mit 4,48-fachem VES-Anstieg und Verschlechterung des Lowngrades von IVa auf IVb handelt es sich nach Velebit um eine signifikante Verschlechterung.

Die 28 Patienten mit Lowngrad IVb vor Flecainid-Therapie hatten eine höhere Erfolgsrate als die Patienten mit Lowngrad IVa. In dieser Gruppe hatten nach M. und nach S. (p

$< 0,05$ und $p < 0,01$) 82 % einen Therapieerfolg. Die durchschnittliche VES-Reduktion betrug 75,8 %, wobei in einem Fall ein VES-Anstieg auftrat, der aber nicht signifikant war.

Die Patienten mit Lowngrad IVb erhielten eine durchschnittliche Flecainid-Dosis von 273,2 mg/d, die Patienten mit Lowngrad IVa erhielten im Durchschnitt eine Flecainid-Dosis von 284,1 mg/d.

Hinsichtlich des Ausprägungsgrades der Herzinsuffizienz entsprachen mehr Patienten mit Lowngrad IVb (43 %) den Graden III und IV, als Patienten mit Lowngrad IVa (18 %) (Abb. 10).

- Dosis-Wirkungsbeziehung

Eine eindeutige Dosis-Wirkungsbeziehung wurde für Flecainid mehrfach beschrieben (25, 27, 52). Anderson (3) empfiehlt als therapeutische Dosisgrenzen für Flecainid 200 mg/d bis maximal 400 mg/d.

In der vorliegenden Arbeit wurden Flecainid-Dosen von 100 mg/d bis 500 mg/d verwandt.

1 Patient mit einer Flecainid-Dosis von 100 mg/d hatte nach M. und nach S. ($p < 0,05$ und $p < 0,01$), ein Patient, der eine Flecainid-Dosis von 150 mg/d erhielt, hatte nur nach S. ($p < 0,05$) einen Therapieerfolg.

Die 9 Patienten, die eine Flecainid-Dosis von 200 mg/d erhielten, hatten mit einer Erfolgsrate von 78 % nach M. und 89 % ($p < 0,05$) bzw. 78 % ($p < 0,01$) nach S. ein besseres Therapieergebnis als die 30 Patienten mit einer Flecainid-Dosis von 300 mg/d. Diese hatten nach M. eine Erfolgsrate von 63 %, nach S. von 67 % ($p < 0,05$) bzw. von 62 % ($p < 0,01$).

Die 2 Patienten mit einer Flecainid-Dosis von 400 mg/d hatten ebenso wie die beiden Patienten mit einer Flecainid-Dosis von 450 mg/d bzw. 500 mg/d nach M. und nach S. Therapieerfolg.

Eine eindeutige Dosis-Wirkungsbeziehung ließ sich also nicht nachweisen. Bei den Patienten, die mit einer Flecainid-Dosis von 300 mg/d keinen Therapieerfolg hatten, ist nach den Ausführungen von Woosley (52) u.U. eine Dosiserhöhung zu erwägen.

Die Flecainid-Dosis wurde im Verlauf der Therapie bei 8 Patienten erhöht, wobei sich in 3 Fällen keine Änderung zeigte, bei 5 Patienten unter höherer Dosis Therapieerfolg eintrat.

Ein Patient hatte nach einer Dosisreduktion von 300 mg/d auf 100 mg/d weiterhin Therapieerfolg, was ebenso wie der Therapieerfolg der beiden Patienten mit einer Flecainid-Dosis von 100 mg/d bzw. 150 mg/d eine ausreichende antiarrhythmische Wirkung niedriger Flecainid-Dosen in Einzelfällen zeigte.

- Reduktion von 2er-Salven und von VT

Bei den 6 Patienten, die bezüglich der 2er-Salven- und der VT-Reduktion nach Sami-Kriterien ($p < 0,05$) auswertbar waren, kam es unter einer durchschnittlichen Flecainid-Dosis von 283,3 mg/d (1 x in Kombination mit Amiodaron 600 mg/d, 1 x in Kombination mit Verapamil 240 mg/d + Digoxin, 1 x kombiniert mit Digoxin) zu einer 100 %-igen Reduktion ($p < 0,05$).

Unter einer Flecainid-Dosis von 150 mg/d wurde eine 75 %-ige Reduktion von 2er-Salven und von VT beschrieben (46) ($p < 0,01$).

Bei den insgesamt 50 Patienten mit Lowngrad IVb bzw. IVa vor Flecainid-Therapie ergab sich im Durchschnitt eine Reduktion der Couplets von 96 %, bei den 22 Patienten mit Lowngrad IVa vor Flecainid von 95 %.

Bei den 28 Patienten mit Lowngrad IVb vor Flecainid ergab sich eine durchschnittliche Reduktion der VT-Ereignisse von 91 %.

Die durchschnittliche Reduktion von Couplets und von VT war bei den Patienten mit ausreichender VES-Reduktion und bei den Patienten ohne ausreichende VES-Reduktion annähernd gleich.

- Änderung des Lowngrades

Es kam bei 46 ($\hat{=}$ 82,1 %) von 56 Patienten zu einer Verbesserung des Lowngrades. Bei 8 Patienten ($\hat{=}$ 14,3 %) veränderte sich der Lowngrad nicht. Bei 1 Patienten ($\hat{=}$ 1,8 %) trat eine Verschlechterung des Lowngrades von IVa auf IVb auf, die bei gleichzeitigem VES-Anstieg als signifikante Verschlechterung zu werden war. 1 Patient ($\hat{=}$ 1,8 %) verstarb vor einer 24-h-EKG-Kontrolle unter Flecainid + Digoxin an elektromechanischer Entkopplung.

- Ergebnisse der Ruhe EKG's

- Ergebnisse der Gruppe A:

Die Wirkung von Flecainid war am besten in dieser Gruppe zu erfassen, da die Medikation vor und in Kombination mit Flecainid identisch war.

Es ergab sich eine signifikante Verlängerung der P-Wellen-dauer um 16,9 %, ebenso der PQ-Zeit um 24,8 % und der QRS-Zeit um 16,5 %.

Bei 10 der 23 Patienten der Gruppe A trat unter Flecainid-Therapie ein AV-Block I. Grades, bei 1 Patient ein Links-schenkelblock neu auf.

Die QT-Zeit, die QTc-Zeit und das RR-Intervall nahmen um 4,0 %, 1,2 % und um 4,9 % gering, aber nicht signifikant zu.

Unter Flecainid-Therapie wurde eine geringe signifikante Verlängerung der P-Wellendauer beschrieben (27), ebenso eine signifikante Verlängerung der PQ-Zeit von 12 % bis zu maximal 31 % (12, 13, 14, 21, 53), eine signifikante Verlängerung des QRS-Intervalls von bis zu 27 % (1, 12, 13, 14, 17, 21, 27, 33, 53) sowie eine geringe, zum Teil signifikante Verlängerung der QT-Zeit.

- Ergebnisse der Gruppe B: Patienten mit Ruhe-EKG unter Flecainid kombiniert mit einem β -Blocker

Die Ruhe-EKG's unter Flecainid kombiniert mit einem β -Blocker waren aufgrund der geringen Patientenzahl mit dem Wilcoxon-Paar-Differenzen-Test statistisch nicht auswertbar.

Unter der Therapie mit Flecainid + β -Blocker kam es bei den 6 Patienten zu einer durchschnittlichen Verlängerung der PQ-, QRS- und QT-Zeit sowie des RR-Intervalls. Die QTc-Zeit war im Durchschnitt gering verkürzt. Bei 2 der 6 Patienten trat ein AV-Block I. Grades neu auf.

Eine signifikante Verlängerung der PQ-Zeit unter Flecainid-Monotherapie und unter Propranolol-Monotherapie sowie eine subadditive Verlängerung unter Kombinationstherapie wurden von Lewis (30) beschrieben.

In einer Untersuchung von Stern (46) ergab sich unter Flecainid-Monotherapie und unter der Kombination von Flecainid mit Propranolol eine signifikante Verlängerung des QRS-

Intervalls, jeweils um 12 %, während sich die anderen Zeitintervalle nicht signifikant veränderten.

- Ergebnisse der Gruppe C: Patienten mit einem Vergleichs-EKG unter anderer antiarrhythmischer Therapie

Die Ergebnisse dieser 6 Patienten ermöglichen lediglich einen Vergleich der Veränderungen im Ruhe-EKG unter Flecainid mit den Veränderungen im Ruhe-EKG unter anderen Antiarrhythmika.

Der Wilcoxon-Paar-Differenzen-Test konnte nur für die Auswertung der QT-Dauer und des RR-Intervalls angewandt werden.

Es ergab sich unter Flecainid-Therapie eine durchschnittliche Verlängerung der P-Wellendauer um 8,0 %, der PQ-Zeit um 21,5 % sowie der QTc-Zeit um 5,6 %.

Die QT-Zeit und das RR-Intervall waren gering, aber nicht signifikant um 2,5 % bzw. um 4,64 % verlängert. Bei 3 der 6 Patienten trat ein AV-Block I. Grades neu auf.

- Nebenwirkungen

Es traten bei 15 der 61 untersuchten Patienten ($\hat{=}$ 25 %) Nebenwirkungen auf. Es waren dies Schwindel, Sehstörungen, Müdigkeit, Kopfschmerzen, gastrointestinale Unverträglichkeit, Mundtrockenheit und Potenzstörungen. In zwei Fällen kam es zu einer unklaren Transaminasenerhöhung, in einem Fall zu einer unklaren Lymphopenie. Zwei Patienten zeigten zunehmende Linksschenkelblockbilder, bei einem Patienten trat unter Flecainid-Therapie Vorwärtsversagen auf.

Flecainid wurde insgesamt bei 7 von 61 Patienten ($\hat{=}$ 12 %) wegen Nebenwirkungen abgesetzt; davon bei 4 Patienten wegen extrakardialer Nebenwirkungen ($\hat{=}$ 7 %).

In Langzeitstudien traten Nebenwirkungen bei 46 % bis 60 % der untersuchten Patienten auf (4, 20, 54). Die Therapie wurde im Durchschnitt bei 6 % der Patienten wegen extrakardialer Nebenwirkungen abgebrochen (16).

Die aufgetretenen Nebenwirkungen entsprachen mit Ausnahme der Lymphopenie den bisher unter Flecainid-Therapie beschriebenen (16).

Insgesamt erwies sich Flecainid als gut verträgliches Antiarrhythmikum.

- Abgesetzt

In unserer Untersuchung wurde bei 18 ($\hat{=}$ 30 %) von 61 Patienten die Flecainid-Therapie abgebrochen.

Flecainid wurde aus folgenden Gründen abgesetzt:

8 Patienten ($\hat{=}$ 13 %) hatten unter Flecainid keinen Therapieerfolg, wobei in 2 Fällen, wegen des Auftretens einer VT ein proarrhythmischer Effekt zu diskutieren ist.

Bei 7 Patienten ($\hat{=}$ 12 %) wurde die Therapie wegen Nebenwirkungen abgebrochen. 4 Patienten ($\hat{=}$ 7 %) hatten folgende extrakardiale Nebenwirkungen: unklare Transaminasenerhöhung in zwei Fällen, jeweils in einem Fall eine unklare Lymphopenie bzw. Sehstörungen.

3 Patienten ($\hat{=}$ 5 %) hatten folgende kardiale Nebenwirkungen: Vorwärtsversagen in einem Fall. Bei 2 Patienten traten unter einer Flecainid-Dosis von 200 mg/d bzw. 250 mg/d zunehmende Linksschenkelblockbilder auf mit einer QRS-Verbreiterung von 0,11 sec auf 0,18 sec bzw. von 0,14 sec auf 0,18 sec. Die PQ-Zeit wurde von 0,22 sec auf 0,27 sec bzw. von 0,16 sec auf 0,24 sec verlängert. Beide Patienten waren digitalisiert.

Nach M. (33) sind auch ausgeprägte PQ- und QRS-Zeitverlängerungen auf maximal 0,29 sec bzw. 0,18 sec kein Grund, die Flecainid-Therapie abubrechen, falls eine ausreichende VES-Reduktion vorliegt.

Nach Nathan (36) korreliert das Ausmaß der PQ- und der QRS-Zeitveränderungen nicht mit dem Risiko für das Auftreten einer proarrhythmischen Wirkung.

Bei 2 Patienten wurde Flecainid postoperativ abgesetzt.

In einem Fall wurde die Therapie wegen subjektiv weiterbestehender Rhythmusstörungen abgebrochen.

Untersuchungen an einem vorher selektierten Krankengut ergaben unter Flecainid-Therapie Absetzraten von 7 % bis zu 17 % (52, 54).

Für Patienten mit hohem kardialen Risiko ermittelte Reid (38) eine Absetzrate von 19 %.

Nach Absetzen von Flecainid hatten 10 der 18 Patienten im 24-h-EKG unter anderer antiarrhythmischer Medikation Therapieerfolg.

6 Patienten verstarben nach Absetzen von Flecainid im weiteren Verlauf. Die Todesursache war in zwei Fällen Kammerflimmern, jeweils in einem Fall eine nicht zu durchbrechende VT, ein Infarkt, elektromechanische Entkopplung, Herzversagen bei terminaler Herzinsuffizienz.

Zumindest in diesen 6 Fällen handelte es sich um schwer zu therapierende Patienten, die nicht nur gegenüber Flecainid therapierefraktär waren.

- Verstorben unter Flecainid-Therapie

Von 61 untersuchten Patienten verstarben 5 ($\hat{=}$ 8,2 %) unter der Therapie mit Flecainid. Reid (38) beschrieb im Beobachtungszeitraum von 105 ($\pm$ 21,5) Tagen bei Patienten mit hohem kardialen Risiko eine Sterbequote von 28 % unter Flecainid-Therapie.

1 Patient, der an elektromechanischer Entkopplung verstarb, erhielt Flecainid in Kombination mit Amiodaron.

Die restlichen 4 Patienten erhielten Flecainid-Monotherapie. Sie hatten folgende Todesursachen: Kammerflimmern, nicht zu durchbrechende VT, elektromechanische Entkopplung, Apoplex.

Ein proarrhythmischer Effekt von Flecainid ist bei diesen Patienten im folgenden zu diskutieren.

- Proarrhythmischer Effekt von Flecainid

Für Flecainid wurde wie für die meisten der gebräuchlichen Antiarrhythmika (49) ein proarrhythmischer Effekt (33, 36) sowie eine negativ inotrope Wirkung (25) nachgewiesen.

Eine proarrhythmische Wirkung war bei 6 der untersuchten Patienten zu diskutieren:

1 Patient hatte unter Flecainid-Therapie einen signifikanten VES-Anstieg:

Der Patient, der unter Digoxin-Therapie den Lowngrad IVa und 12,4 VES/h hatte, entsprach unter Digoxin + Propafenon 300 mg/d dem Lowngrad IVb bei einem VES-Anstieg auf das 24-fache des Ausgangswertes. Daraufhin wurde Propafenon abgesetzt. Unter Flecainid 300 mg/d ergab sich am 37. Therapietag bei normalen Elektrolytwerten und einem Digoxinspiegel von 1,2 ug/ml im 24-h-EKG der Lowngrad IVb bei einem VES-Anstieg auf

das 4,48-fache des Ausgangswertes unter Digoxin. Dies stellt zwar nach M. und nach V. eine signifikante Verschlechterung im Vergleich zum EKG unter Digoxin dar, war aber eindeutig besser als das Therapieergebnis unter Propafenon. Damit verglichen kam es zu einem VES-Rückgang um 80,2 %.

Ein proarrhythmischer Effekt von Flecainid war in diesem Fall eher unwahrscheinlich, das ungenügende Therapieergebnis dokumentiert lediglich die Wirkungslosigkeit von Flecainid.

Bei 4 Patienten kam es unter Flecainid-Therapie zum Auftreten einer anhaltenden VT:

- Patient S.R. (S.22):

Bei diesem Patient mit Z.n. VT ohne antiarrhythmische Therapie vor Flecainid, beendet durch Defibrillation, trat am dritten Therapietag unter Flecainid 300 mg/d erneut eine VT auf, die mit Ajmalin durchbrochen wurde.

Nach Absetzen von Flecainid trat unter anderer antiarrhythmischer Therapie dreimal eine VT auf, an deren Folgen der Patient verstarb.

Die Wirkungslosigkeit aller applizierten Antiarrhythmika sprach für eine generelle Therapieresistenz des Patienten. Ein proarrhythmischer Effekt war auch in diesem Fall wenig wahrscheinlich.

- Patient Sch.R. (S.52):

Der Patient hatte am 3. Therapietag unter Flecainid 200 mg/d kombiniert mit Digoxin zum ersten Mal eine VT, die refraktär gegenüber Verapamil und Ajmalin war. Ein passagerer Pacer sowie alle Reanimationsversuche blieben ohne Erfolg. Der Patient verstarb am 5. Tag nach Beginn der Flecainid-Therapie an elektromechanischer Entkopplung.

Das erstmalige Auftreten der VT unter Flecainid-Therapie sprach für eine proarrhythmische Wirkung von Flecainid.

- Patient L.M. (S. 50):

Bei diesem Patienten mit 2.n. VT ohne antiarrhythmische Therapie bzw. unter Verapamil trat am 5. Therapietag unter einer Flecainid-Dosis von 300 mg/d erneut eine VT auf, die mit Xylocain und Faustschlag durchbrochen wurde.

Der Patient verstarb unter der Kombination von Amiodaron und Flecainid am 50. Therapietag nach erfolgloser Reanimation und Defibrillation an elektromechanischer Entkopplung. Ein proarrhythmischer Effekt war in diesem Fall nicht sicher auszuschließen, zumal die Kombination mit einem weiteren Antiarrhythmikum die Entstehung einer proarrhythmischen Wirkung begünstigen kann (36).

Der schlechte kardiale Zustand des Patienten (EF = 17 %) und die Tatsache, daß es schon vor Flecainid aufgrund einer VT mehrmals zu Synkopen kam, sprechen gegen das Vorliegen einer proarrhythmischen Wirkung von Flecainid.

- Patient T.H. (S. 52):

Bei diesem Patienten trat am 6. Therapietag erstmals eine VT auf, die weder durch Reanimation noch durch Defibrillation durchbrochen werden konnte.

Das erstmalige Auftreten der VT sprach für eine proarrhythmische Wirkung von Flecainid.

Bei einem Patienten trat unter Flecainid-Therapie Kammerflimmern auf:

- Patient R.W. (S. 21):

Bei einem Patienten mit Z.n. Reanimation bei Kammerflimmern unter Propafenon und einem Digoxinspiegel von 4,1 µg/ml trat unter Flecainid-Therapie mit einer Dosis von 200 mg/d am 17. Therapietag Kammerflimmern auf. Da eine Überdigitalisierung ausgeschlossen wurde, war in diesem Fall ein proarrhythmischer Effekt von Flecainid wahrscheinlich.

Insgesamt war bei 3 ($\hat{=}$ 5,1 %) von 59 Patienten ein proarrhythmischer Effekt von Flecainid anzunehmen.

Nathan (36) ermittelte unter einer Flecainid-Dosis von 100 mg/d bis zu 400 mg/d bei 4,6 % der untersuchten Patienten einen proarrhythmischen Effekt, wobei Patienten mit gravierenden Erregungsbildungs- und -leitungsstörungen nicht in die Studie aufgenommen wurden.

Morganroth (33) beschrieb einen proarrhythmischen Effekt von bis zu 4 % bei kardial stabilen Patienten mit chronischen ventrikulären Arrhythmien, einen Prozentsatz von bis zu 12 % bei Patienten mit akuten hämodynamisch wirksamen ventrikulären Arrhythmien.

Ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer proarrhythmischen Wirkung wurde beschrieben (31) für Patienten mit eingeschränkter LV-Funktion, mit organischer Herzerkrankung, insbesondere mit KHE oder CMP, mit Z.n. VT, für Patienten mit Nieren- oder Leberinsuffizienz wegen einer Kumulationsgefahr sowie für Patienten, die hohe Flecainid-Dosen oder Kombinationstherapie erhalten (33, 36).

Bei den 3 Patienten lag eine organische Herzerkrankung vor. 2 Patienten hatten eine KHE, einer eine CMP.

Man konnte bei allen 3 Patienten von einer eingeschränkten LV-Funktion ausgehen: 1 Patient entsprach dem Herzinsuffizientgrad II, 2 Patienten dem Grad III.

Einer der Patienten hatte Z.n. Reanimation und Defibrillation, die beiden anderen entsprachen vor Flecainid-Therapie dem Lowngrad IVb. Alle waren digitalisiert. Sie erhielten eine durchschnittliche Flecainid-Dosis von 233,3 mg/d.

Die 3 Patienten hatten also ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines proarrhythmischen Effektes.

IV) Kritik der verwendeten Auswertungskriterien

Die verwendeten Erfolgskriterien wurden von M. und von S. unter Berücksichtigung der Spontanvariabilität von Rhythmusstörungen ermittelt. S. setzte sich mit der statistischen Methode von M. eingehend auseinander (41). Er wertete die Daten der Morganroth-Studie (34) nach seiner eigenen statistischen Methode erneut aus und erhielt die gleichen Mindestreduktionswerte wie in seiner eigenen Untersuchung.

In der vorliegenden Arbeit stimmten die Ergebnisse nach den Erfolgskriterien von M. für eine Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner 5 % mit den Ergebnissen nach Sami-Kriterien für eine Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner 1 % weitgehend überein.

V) Problematik einer nicht prospektiven Untersuchung

In prospektiven Untersuchungen wird das Patientengut je nach Fragestellung im Hinblick auf die kardiale Diagnose, den Herzinsuffizienzgrad usw. ausgewählt.

Der Versuchsaufbau wird vorher im Hinblick auf optimale Auswertungsmöglichkeiten festgelegt. Der Therapieeffekt eines Antiarrhythmikums wie Flecainid ist am besten durch den Vergleich eines 24-h-EKG's ohne antiarrhythmische Therapie bzw. unter Digoxin bzw. unter β -Blocker usw. mit einem 24-h-EKG unter Flecainid-Monotherapie bzw. entsprechender Kombinationstherapie mit Flecainid zu erfassen.

Im Rahmen einer retrospektiven Untersuchung werden bereits erstellte Befunde im nachhinein ausgewertet.

In dieser Arbeit wurde versucht, aus dem vorliegenden Material Auswertungskonstellationen zusammenzustellen, die einem prospektiven Aufbau möglichst nahe kommen. Das war wie oben erwähnt in den einzelnen Gruppen in unterschiedlichem Ausmaß möglich, weshalb die Aussagekraft der Ergebnisse ebenso wie die Vergleichbarkeit der Gruppenergebnisse untereinander entsprechend eingeschränkt war.

Der Vorteil einer retrospektiven Untersuchung liegt darin, daß die gelieferten Ergebnisse nicht unter idealen, sondern unter den realen Bedingungen in der Klinik zustande kommen.

Für die Erfassung der Wirkung eines Medikaments sind sicherlich sowohl prospektive als auch retrospektive Untersuchungen von Nutzen.

Unter diesem Aspekt dokumentieren die einzelnen Gruppenergebnisse ebenso wie das Ergebnis für alle 56 auswertbaren Patienten mit einer Erfolgsrate von 69 % nach Morganroth ($p < 0,05$) und 79 % ($p < 0,05$) bzw. von 68 % ($p < 0,01$) nach S. insgesamt eine gute antiarrhythmische Wirkung von Flecainid.

F) ZUSAMMENFASSUNG

Der Therapieeffekt von Flecainid wurde retrospektiv an 59 Patienten (39 Männern und 20 Frauen) mit der Methode der Langzeitelektrokardiographie untersucht.

Das Durchschnittsalter betrug 56 Jahre (16 bis 91), die durchschnittliche Therapiedauer 105 ($\pm$ 21,5) Tage, die durchschnittliche Flecainid-Dosis 275 mg/d (100 mg/d bis 500 mg/d).

Nach Morganroth hatten von allen Patienten 69 % Therapieerfolg ($p < 0,05$), nach Sami 79 % ($p < 0,05$) bzw. 68 % ($p < 0,01$). Die durchschnittliche VES-Reduktion betrug 54 %.

Im Untersuchungszeitraum erhielten 14 Patienten Flecainid-Monotherapie, 27 Flecainid kombiniert mit Digoxin, 13 Flecainid kombiniert mit einem β -Blocker, 4 Flecainid kombiniert mit Amiodaron, 3 Flecainid in Kombination mit Verapamil. Patienten, deren Therapie sich änderte, wurden mehrfach aufgeführt.

Die höchste Erfolgsrate hatten die Patienten unter Flecainid kombiniert mit Digoxin mit einem Wert von 79 % nach M. ($p < 0,05$) und S. ($p < 0,05$ bzw. $p < 0,01$). Unter der Kombination von Flecainid mit einem β -Blocker ergab sich eine Erfolgsrate von 73 % nach M. ($p < 0,05$) und nach S. ($p < 0,05$) bzw. von 70 % nach S. ($p < 0,01$). Unter Flecainid-Monotherapie ergab sich eine Erfolgsrate von 57 % nach M. ($p < 0,05$) und 64 % nach S. ($p < 0,05$) bzw. von 57 % ($p < 0,01$). Alle Patienten mit Flecainid kombiniert mit Amiodaron bzw. mit Verapamil hatten Therapieerfolg.

Die Patienten mit CMP hatten eine Erfolgsrate von 90 % nach M. ($p < 0,05$) und 100 % nach S. ($p < 0,05$) bzw. 90 % ($p < 0,01$), die Patienten mit Herzvitium von 86 % nach M. ($p < 0,05$) und nach S. ($p < 0,05$ bzw. $p < 0,01$). Für die Patienten mit KHE ergab sich eine Erfolgsrate von 56 % nach M.

($p < 0,05$) und nach S. ($p < 0,05$ bzw. $p < 0,01$), wobei 33 % von den Patienten mit Infarktanamnese, 70 % von den Patienten ohne Infarkt einen Therapieerfolg hatten. Die Patienten ohne Anhalt für eine organische Herzerkrankung hatten eine Erfolgsrate von 50 % nach M. ($p < 0,05$) und 63 % ($p < 0,05$) bzw. 50 % ($p < 0,01$) nach S.

Die Patienten mit Lowngrad IVb vor Flecainid-Therapie hatten eine Erfolgsrate von 82 % nach M. ($p < 0,05$) und nach S. ($p < 0,05$) bzw. $p < 0,01$). Für die Patienten mit Lowngrad IVa vor Flecainid-Therapie ergab sich eine Erfolgsrate von 50 % nach M. ($p < 0,05$) und 67 % ($p < 0,05$) bzw. 50 % ($p < 0,01$) nach S.

Unter Flecainid-Therapie zeigte sich eine signifikante Verlängerung der P-Welle um 16,9 %, der PQ-Zeit um 24,8 %, der QRS-Zeit von 16,5 %. QT-, QTc-Zeit und das RR-Intervall waren gering, aber nicht signifikant verlängert.

Bei 15 Patienten traten Nebenwirkungen auf.

Bei 18 Patienten wurde die Therapie aus folgenden Gründen abgebrochen: in 8 Fällen wegen Wirkungslosigkeit, in 7 Fällen wegen Nebenwirkungen, in 2 Fällen postoperativ, in 1 Fall wegen subjektiv persistierender Palpitationen.

5 Patienten ($\hat{=}$ 8,2 %) verstarben während der Flecainid-Therapie.

Eine proarrhythmische Wirkung von Flecainid war bei 3 Patienten anzunehmen ($\hat{=}$ 5,1 %).

Insgesamt zeigte Flecainid eine gute antiarrhythmische Wirksamkeit.

G ABBILDUNGEN UND TABELLEN

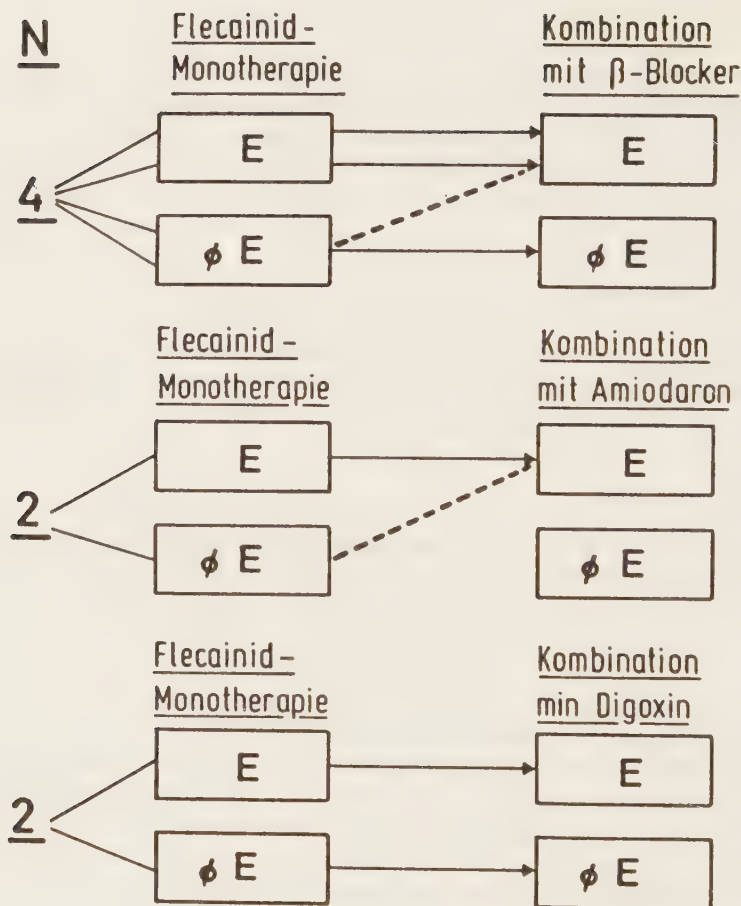


Abb. 1:

Therapieergebnisse der Gruppe 6 nach Morganroth
($p < 0,05$) und nach Sami ($p < 0,01$)

Gruppe 6: Patienten mit 24-h-EKG unter Flecainid-Monotherapie und zusätzlichem 24-h-EKG unter Kombinationstherapie

N : Patientenzahl

E : Therapieerfolg ϕ E : ohne Therapieerfolg

Jeder Pfeil beschreibt den Therapieverlauf eines Patienten:

— : keine signifikante Änderung

- - : signifikante Änderung

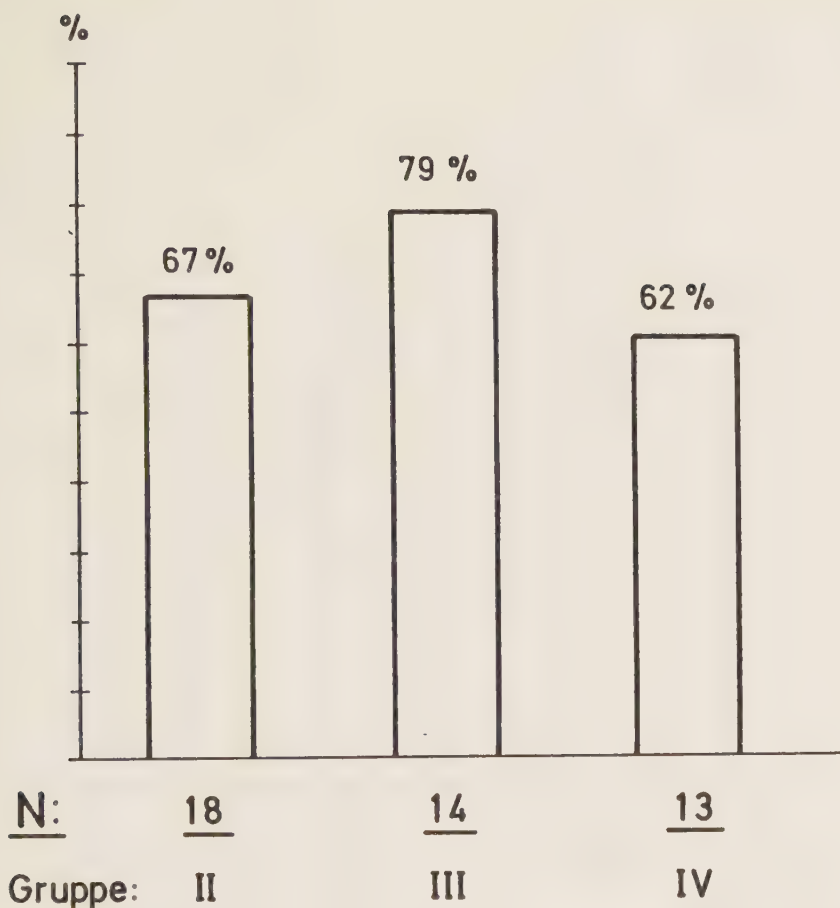


Abb. 2a:

Ergebnisse der Gruppen II - IV nach Morganroth ($p < 0,05$)

Gruppe II: mit 24-h-EKG vor Flecainid unter anderer antiarrhythmischer Therapie

Gruppe III: mit 24-h-EKG vor Flecainid unter Digoxin

Gruppe IV: mit 24-h-EKG vor Flecainid ohne Therapie

% : Prozentsatz erfolgreich therapierter Patienten

N : Anzahl der bezüglich der VES-Reduktion auswertbaren Patienten

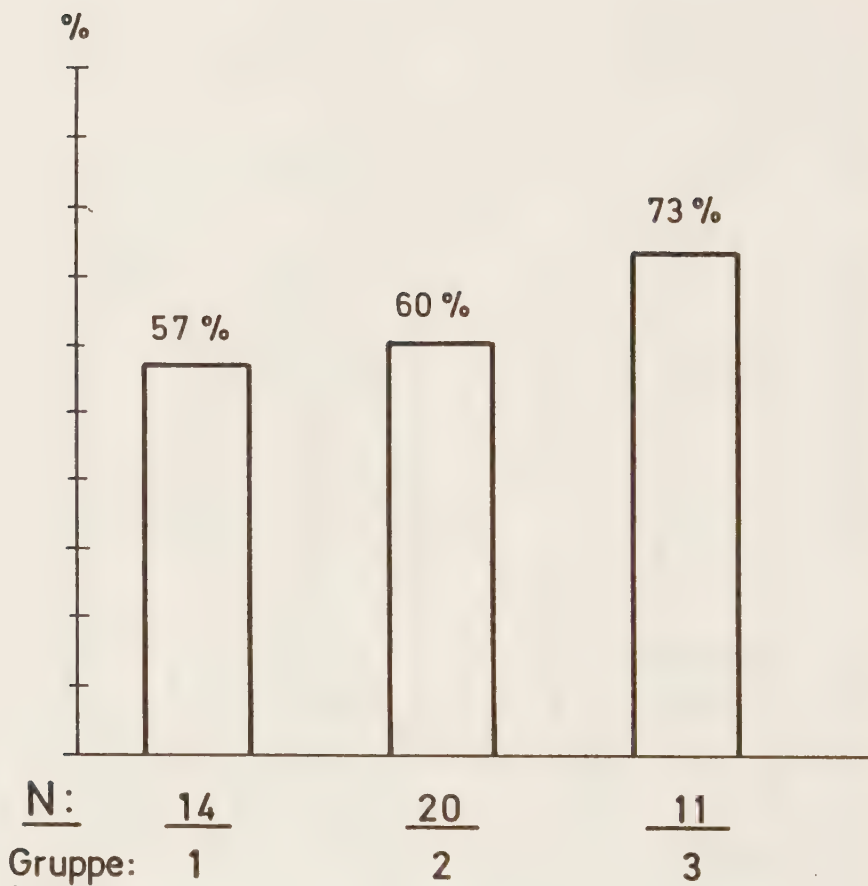


Abb. 2b:

Ergebnisse der Gruppen 1 - 3 nach Morganroth ($p < 0,05$)

Gruppe 1: mit Flecainid-Monotherapie

Gruppe 2: Therapie mit Flecainid + Digoxin

Gruppe 3: Therapie mit Flecainid + β -Blocker

% : Prozentsatz erfolgreich therapierter Patienten

N : Anzahl der bezüglich der VES-Reduktion auswertbaren Patienten

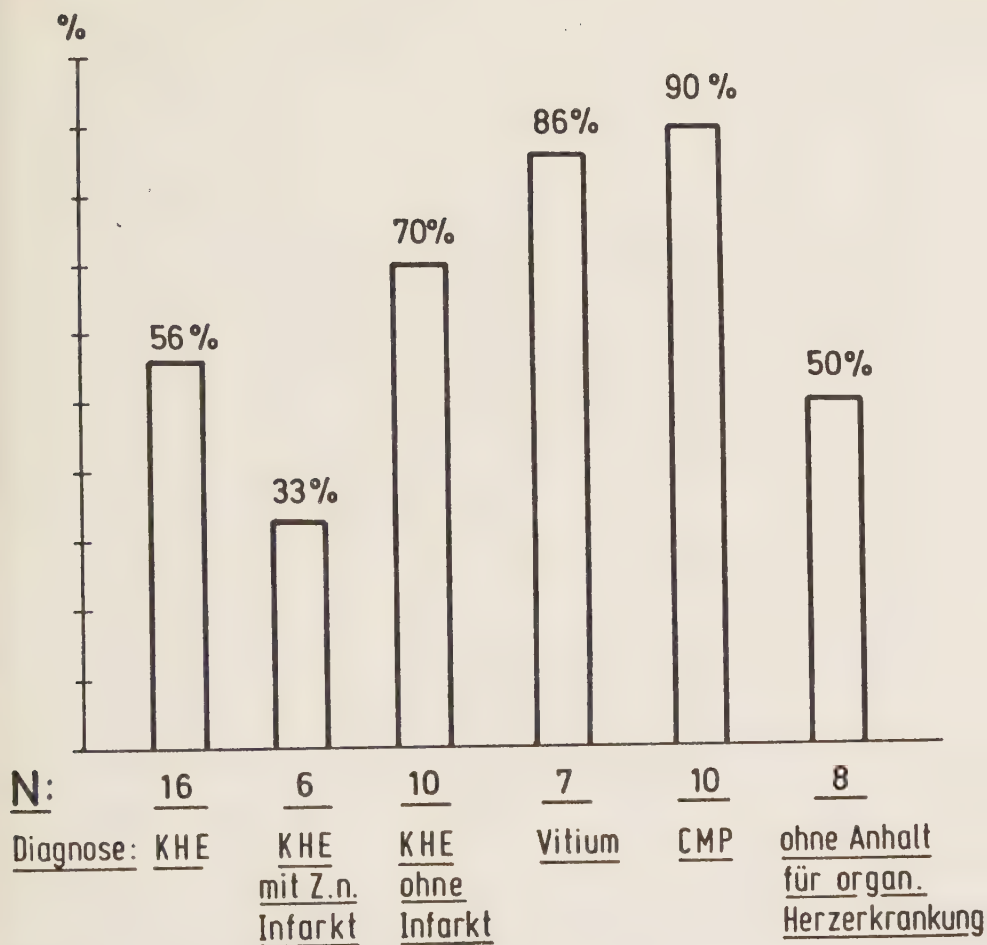


Abb 2c:

Ergebnisse der Patienten mit gleicher kardialer Diagnose nach Morganroth ($p < 0,05$)

% : Prozentsatz der erfolgreich therapierten Patienten innerhalb einer Diagnosegruppe

N : Anzahl der bezüglich der VES-Reduktion auswertbaren Patienten

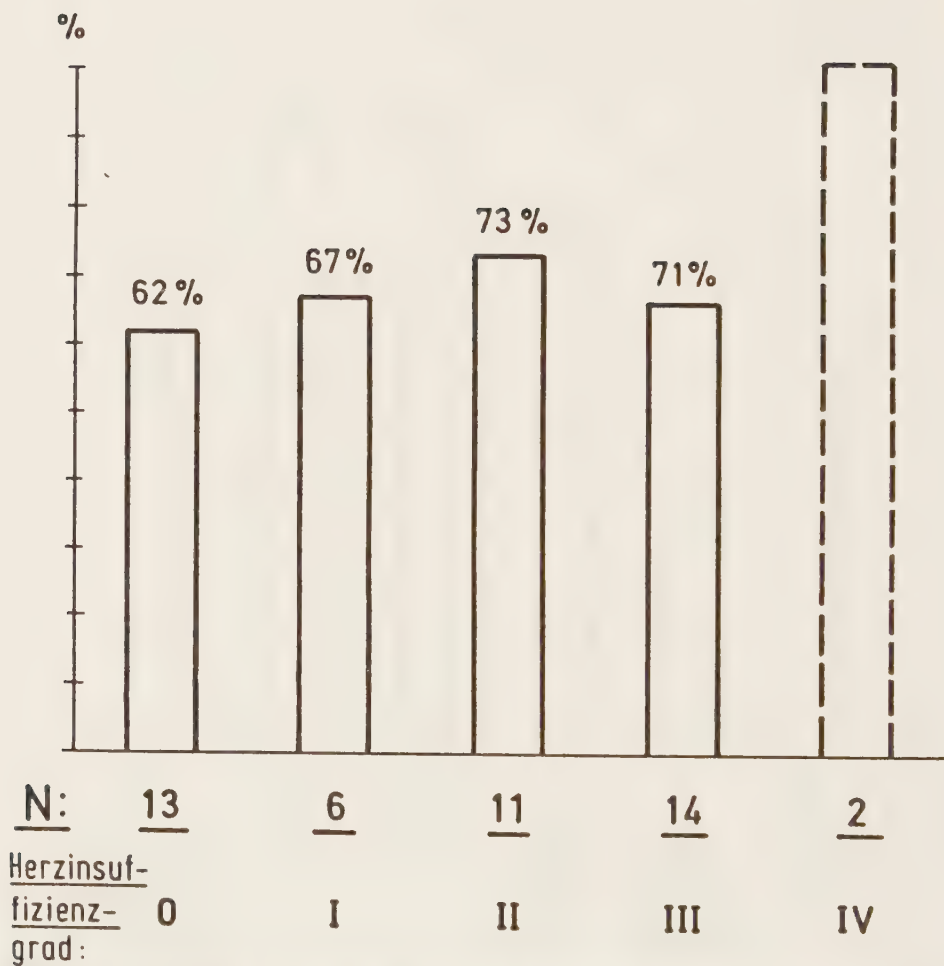


Abb. 2d: Ergebnisse der Patienten mit gleichem Herzinsuffizienz-grad (NYHA) nach Morganroth ($p < 0,05$)

% : Prozentsatz erfolgreich therapierter Patienten

N : Anzahl der bezüglich der VES-Reduktion auswertbaren Patienten

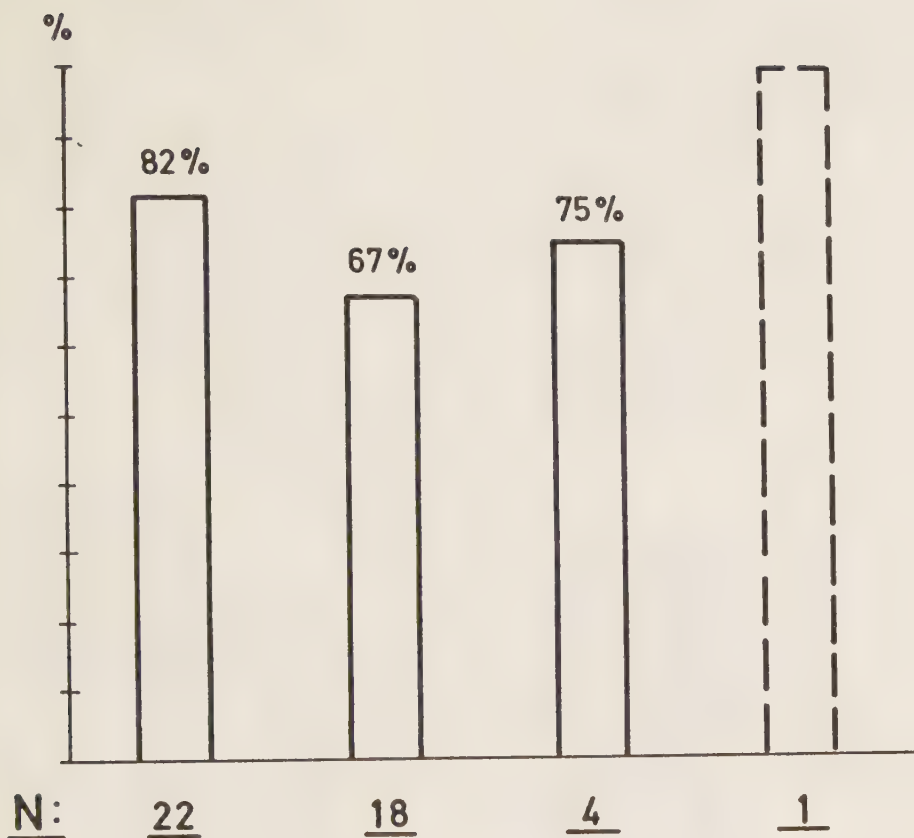


Abb. 2e:

Ergebnisse der Patienten mit gleichem Lowngrad vor Flecainid-
therapie nach Morganroth ($p < 0,05$)

% : Prozentsatz erfolgreich therapierter Patienten

N : Anzahl der bezüglich der VES-Reduktion auswertbaren
 Patienten

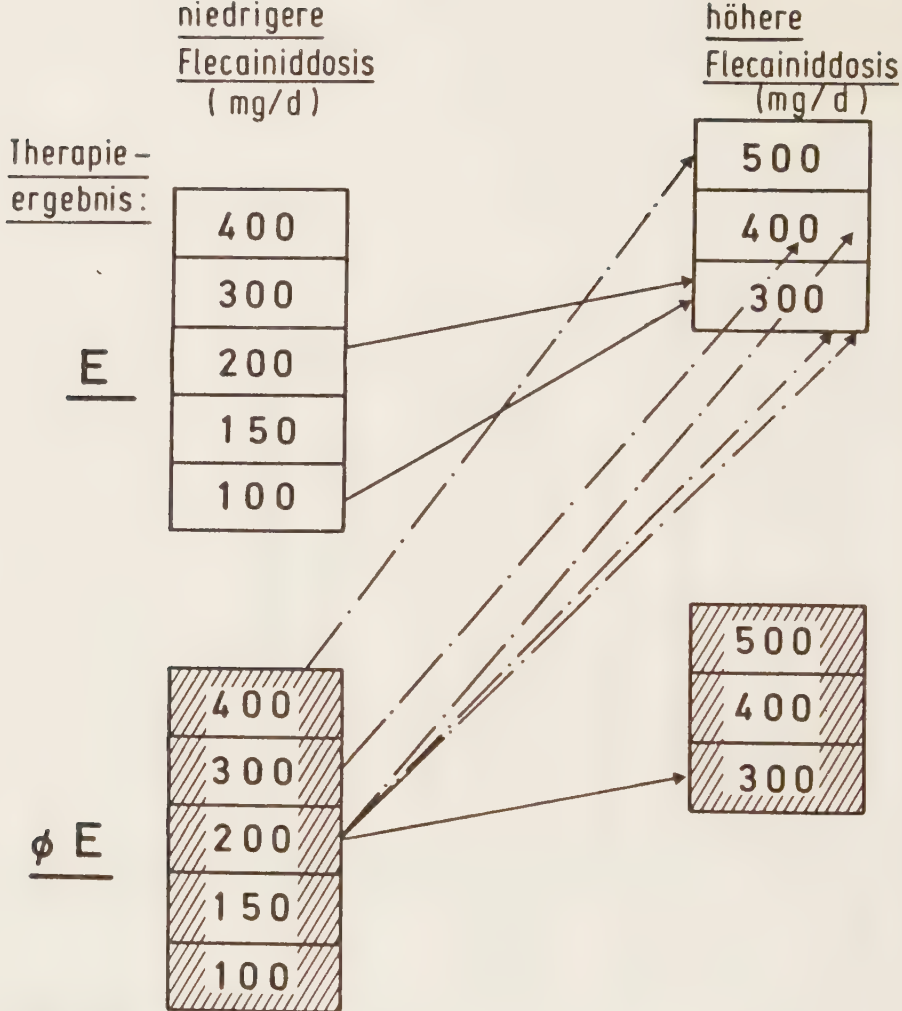


Abb. 3a:

Therapieerfolg bei gleichen Patienten unter verschiedenen Flecainiddosen (N = 8)

Ergebnisse nach Morganroth ($p < 0,05$) u. nach Sami ($p < 0,01$)

E : Therapieerfolg ϕE : ohne Therapieerfolg

Jeder Pfeil beschreibt die Therapieergebnisse eines Patienten:

— : ohne signifikante Änderung

- - : signifikante Änderung

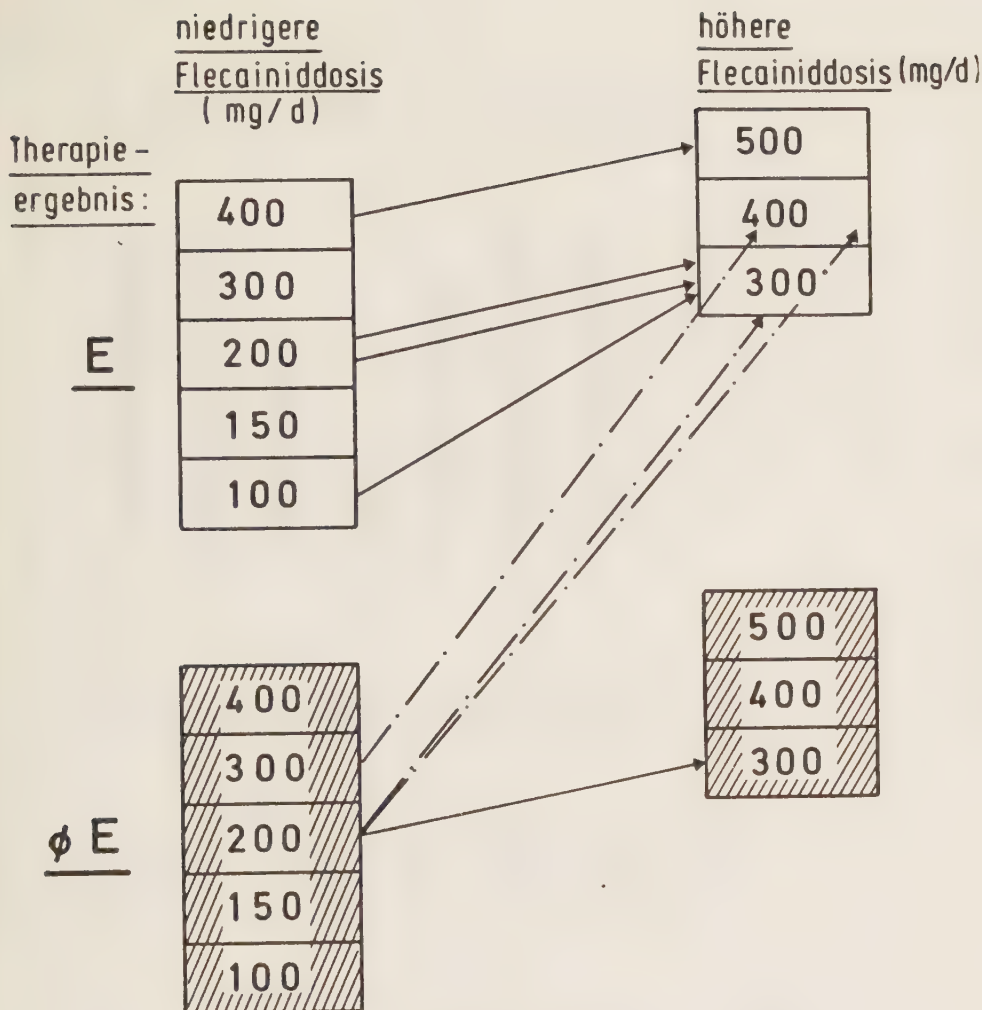


Abb. 3b:

Therapieergebnisse bei gleichen Patienten unter verschiedenen Flecainiddosen (N = 8)

Ergebnisse nach Sami ($p < 0,05$)

E : Therapieerfolg ϕE : ohne Therapieerfolg

Jeder Pfeil beschreibt die Therapieergebnisse eines Patienten:

— : ohne signifikante Änderung

- - : signifikante Änderung

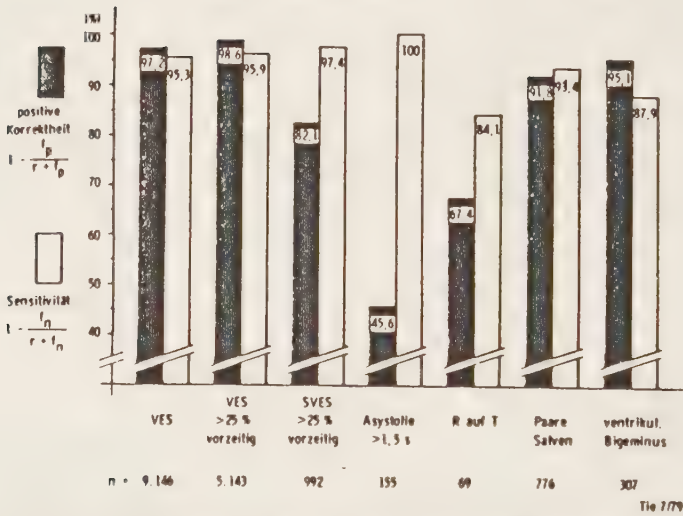


Abb. 6. Sensitivität und „positive Korrektheit“ [82] (Spezifität) des Neilson-Arhythmiecomputers [113, 114] in der Erfassung verschiedener Rhythmusstörungen bei 37 Patienten. Siehe hierzu auch Tabelle 3. SVES = supraventrikuläre Extrasystolen. (Aus Leitner et al. [82])

Abb. 4

aus Bethge, Klaus-Peter, Langzeitelektrokardiographie, Springer-Verlag 1982, Berlin, S. 13 (5)

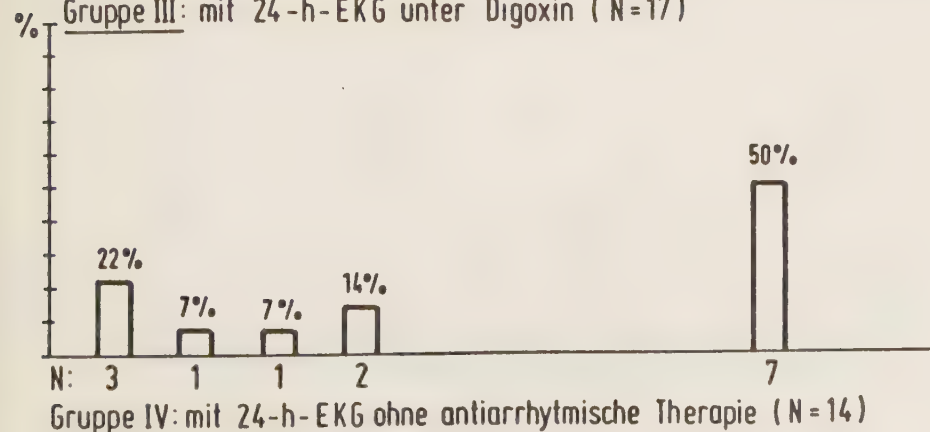
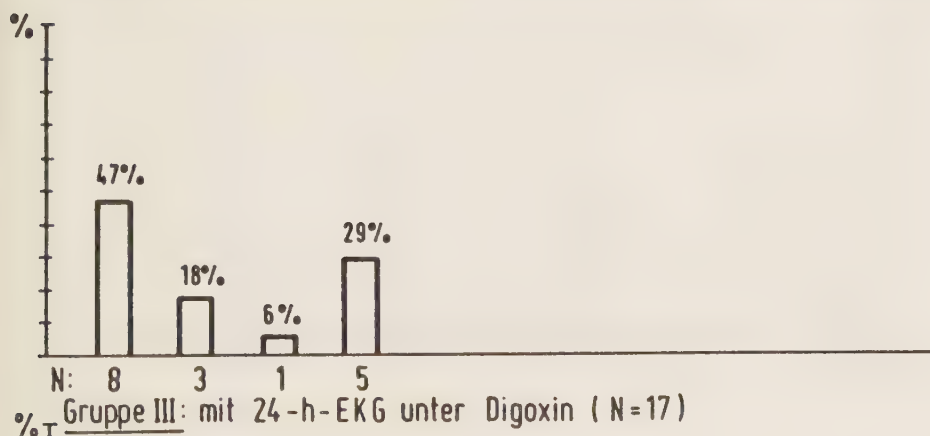
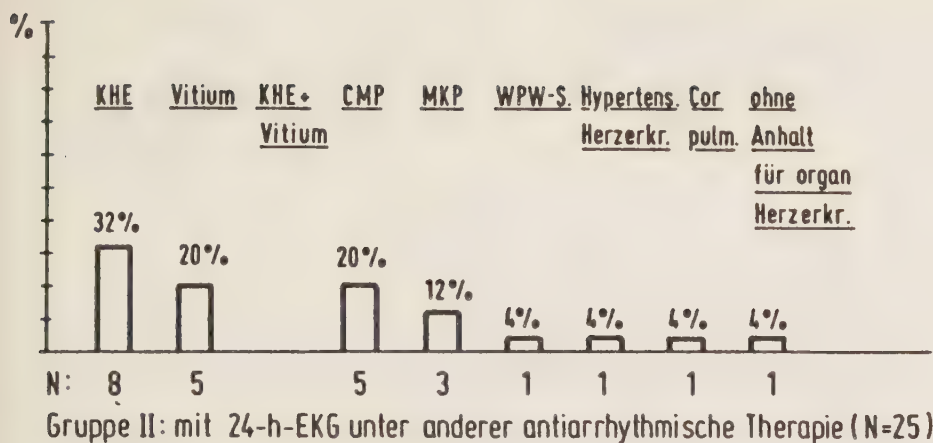


Abb. 5a:

Aufbau der Gruppen II - IV bzgl. der kardialen Diagnose

N : Absolutzahl der Patienten

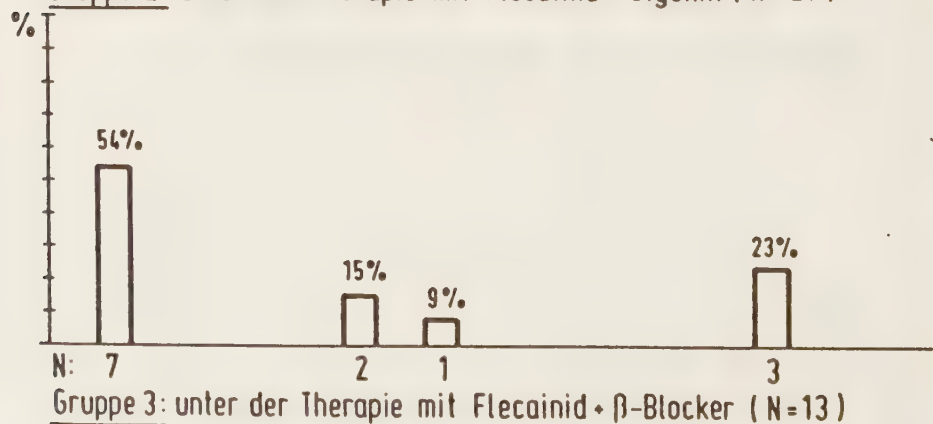
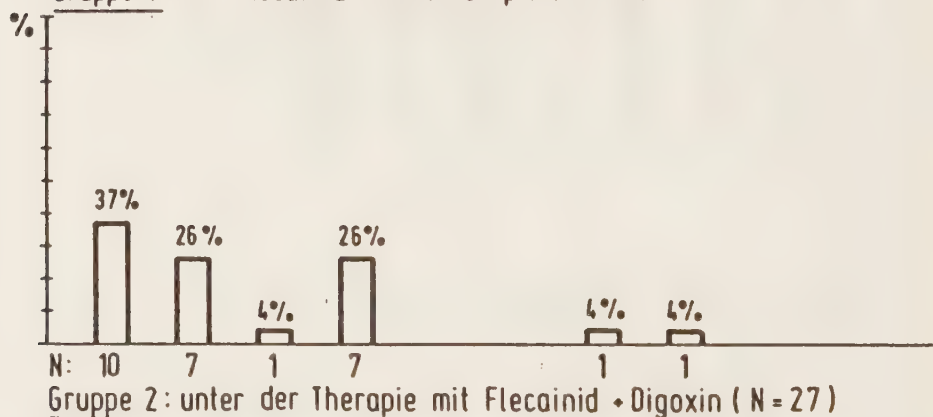
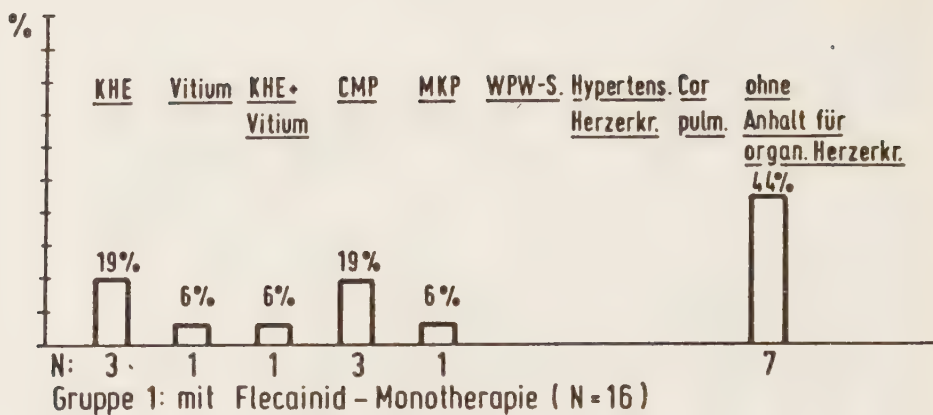
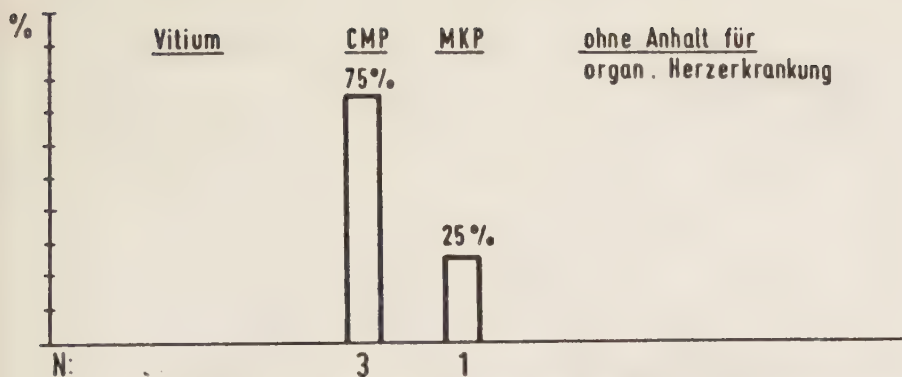


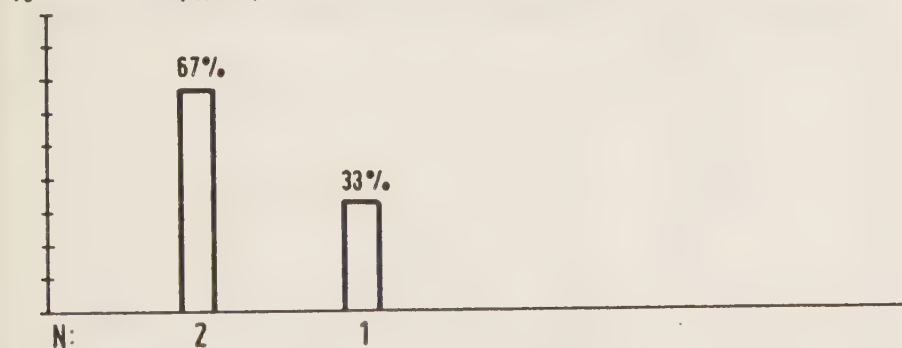
Abb. 5b:

Aufbau der Gruppen 1 - 3 hinsichtlich der kardialen Diagnose

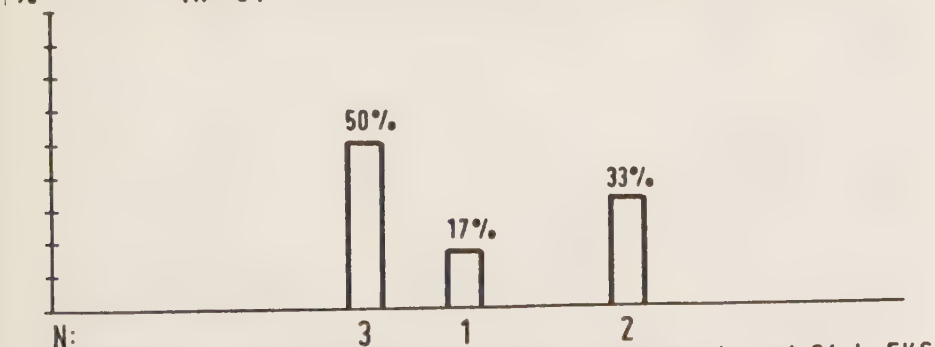
N : Absolutzahl der Patienten



N: Gruppe 4: unter der Kombinationstherapie mit Flecainid + Amiodaron (N = 4)



N: Gruppe 5: unter der Kombinationstherapie mit Flecainid + Verapamil (N = 3)



N: Gruppe 6: mit 24-h-EKG unter Flecainid-Monotherapie und 24-h-EKG unter Kombinationstherapie mit β -Blocker, bzw. Amiodaron, bzw. Digoxin (N = 6)

Abb. 5c: Amiodaron, bzw. Digoxin (N = 6)

Aufbau der Gruppen 4 - 6 bzgl. der kardialen Diagnose

N: Absolutzahl der Patienten

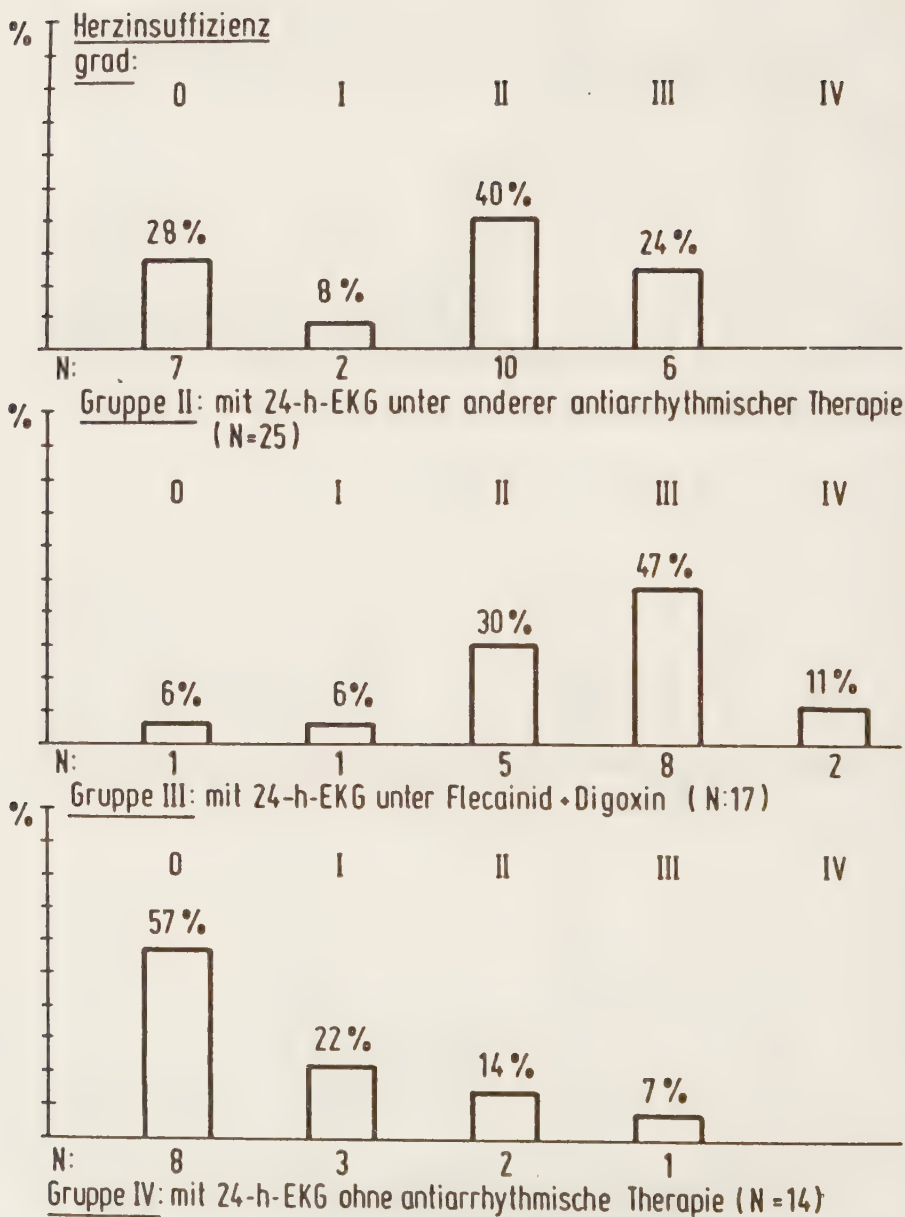


Abb. 6a:

Aufbau der Gruppen II - IV hinsichtlich des Herzinsuffizienzgrades nach NYHA

N : Absolutzahl der Patienten 0 : ohne Herzinsuffizienz

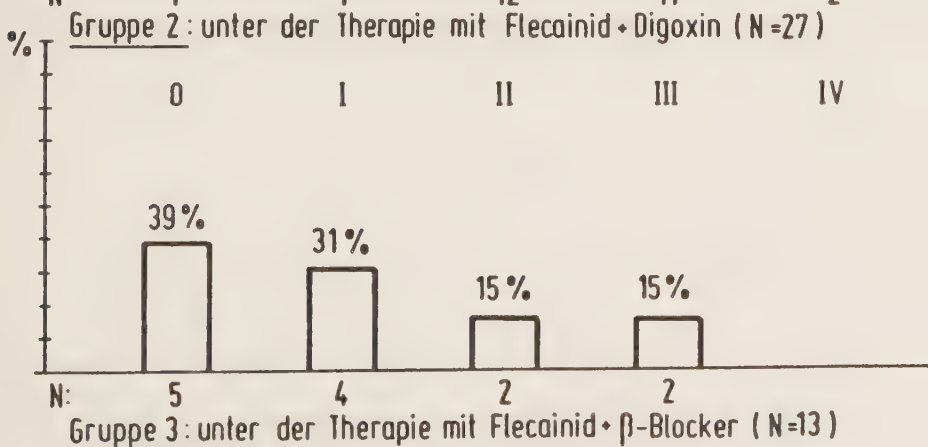
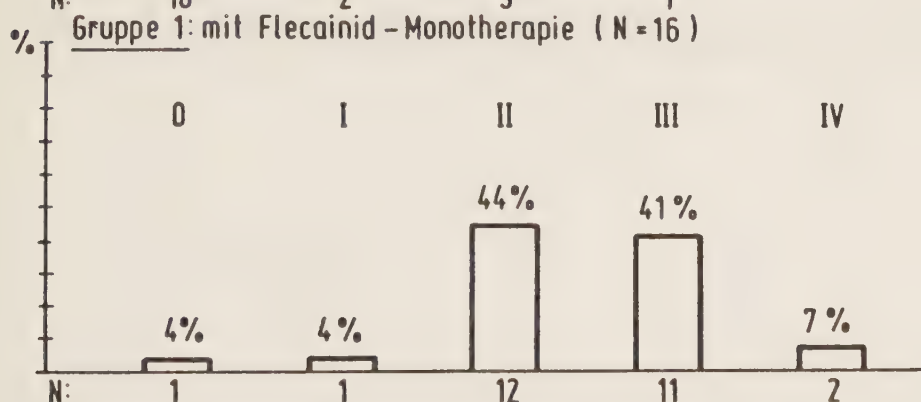
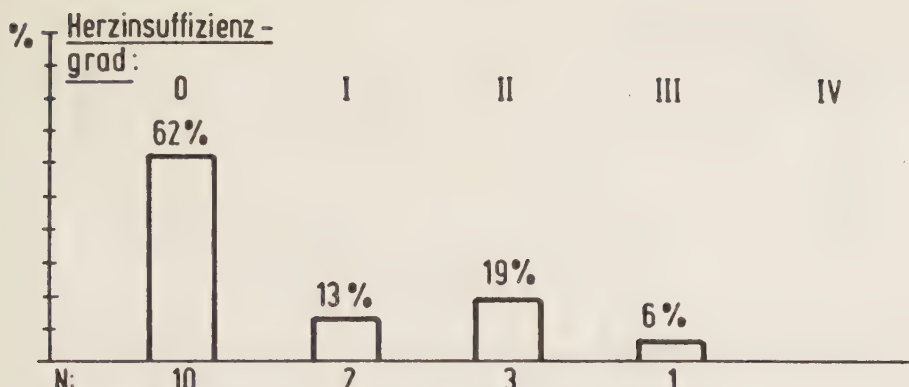
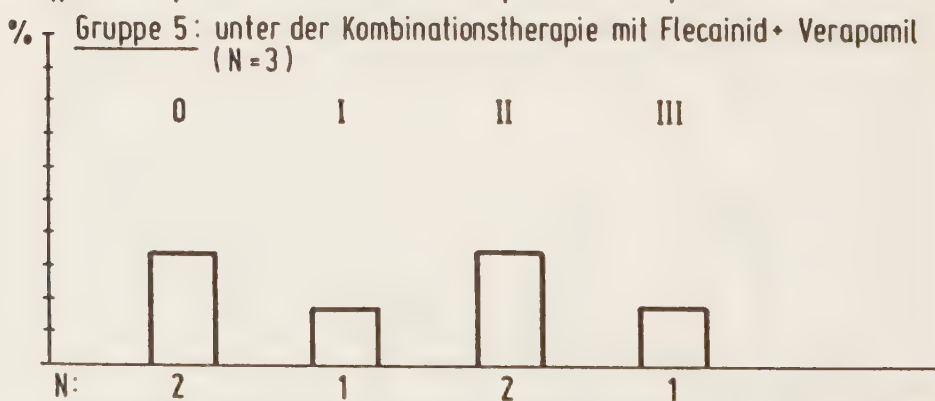
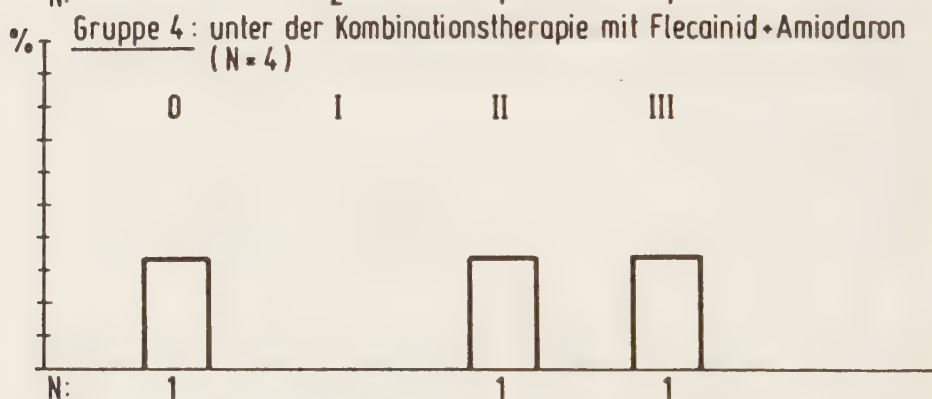
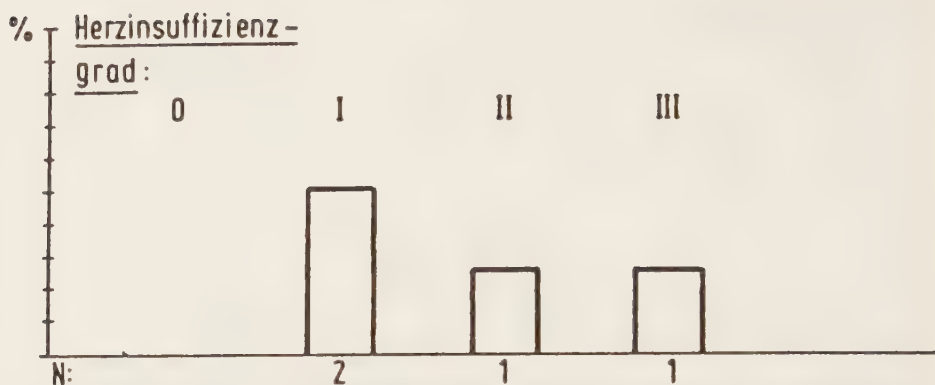


Abb. 6b:

Aufbau der Gruppen 1 - 3 hinsichtlich des Herzinsuffizienzgrades nach NYHA

N : Absolutzahl der Patienten

0 : ohne Herzinsuffizienzzeichen



Gruppe 6: mit 24-h-EKG unter Flecainid-Monotherapie und 24-h-EKG unter der Kombinationstherapie mit β -Blocker, bzw. Amiodaron, bzw. Digoxin (N=6)

Abb. 6c:

Aufbau der Gruppen 4 - 6 hinsichtlich der kardialen Diagnose

N : Absolutzahl der Patienten

0 : ohne Herzinsuffizienzzeichen

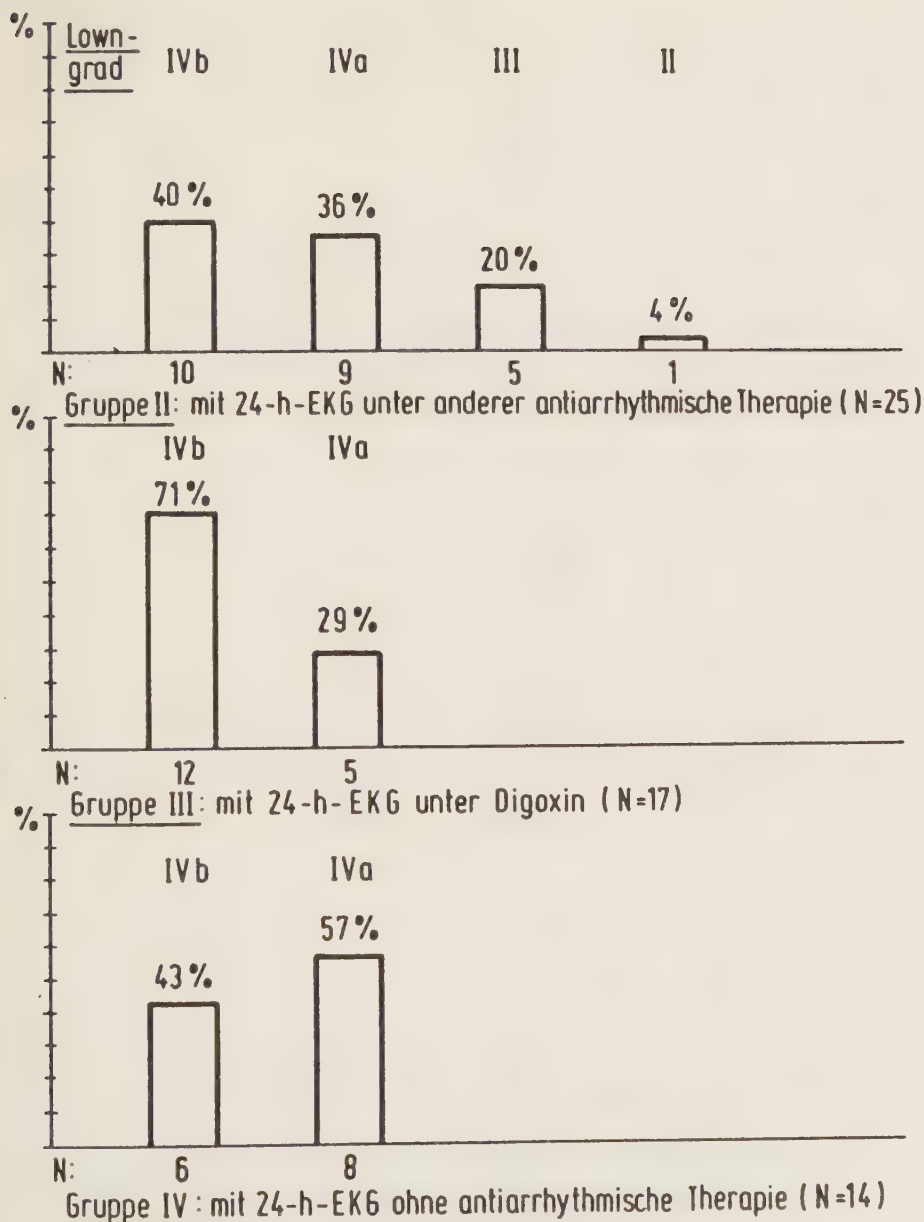
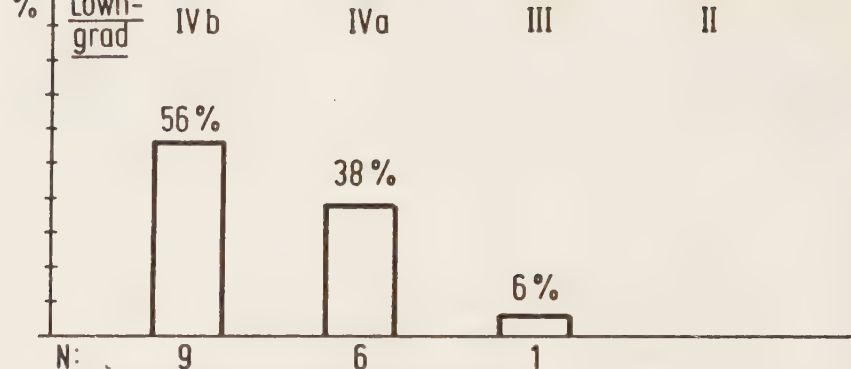


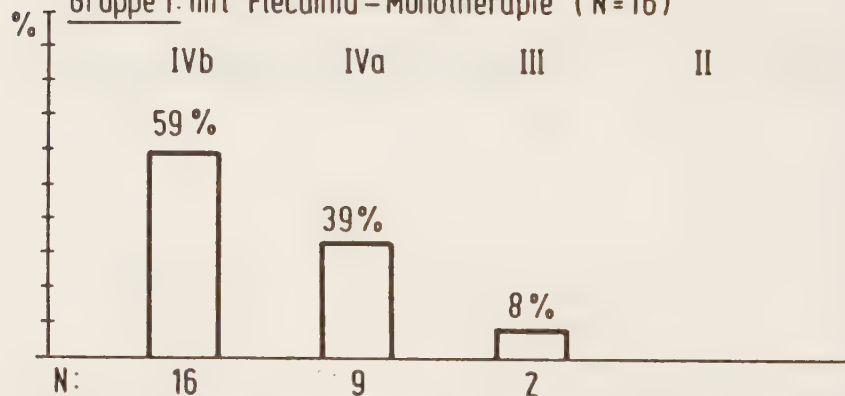
Abb. 7a:

Aufbau der Gruppen II - IV hinsichtlich des Lowngrades
vor Flecainidtherapie

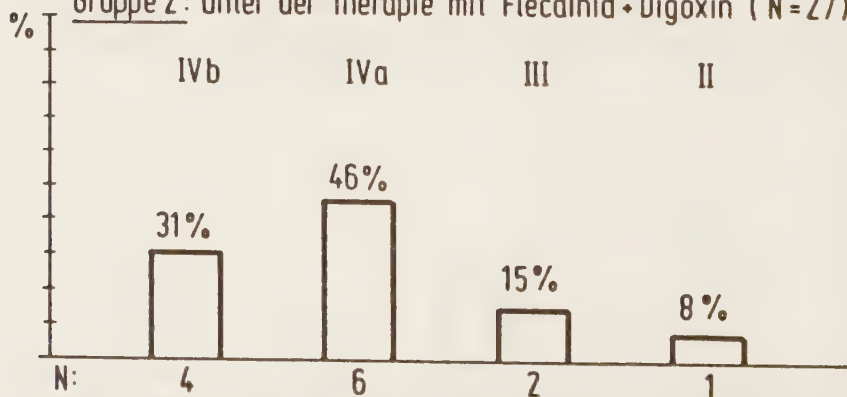
N : Absolutzahl der Patienten



Gruppe 1: mit Flecainid – Monotherapie (N = 16)



Gruppe 2: unter der Therapie mit Flecainid + Digoxin (N = 27)



Gruppe 3: unter der Kombinationstherapie mit Flecainid +
 β -Blocker (N = 13)

Abb. 7b:

Aufbau der Gruppen 1 - 3 hinsichtlich des Lowngrades
vor Flecainidtherapie

N : Absolutzahl der Patienten

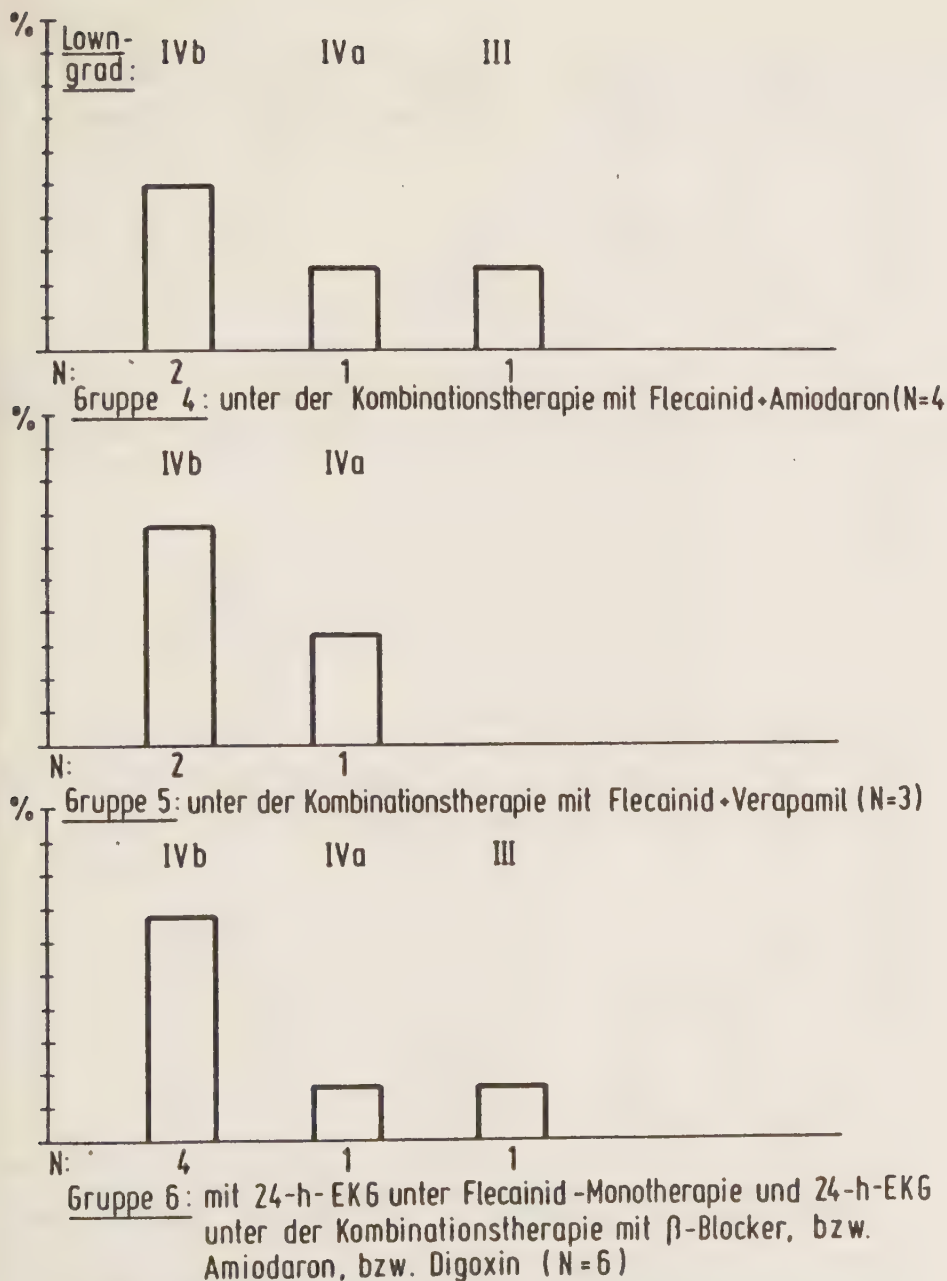


Abb. 7c:

Aufbau der Gruppen 4 - 6 hinsichtlich des Lowngrades vor Flecainidtherapie

N : Absolutzahl der Patienten

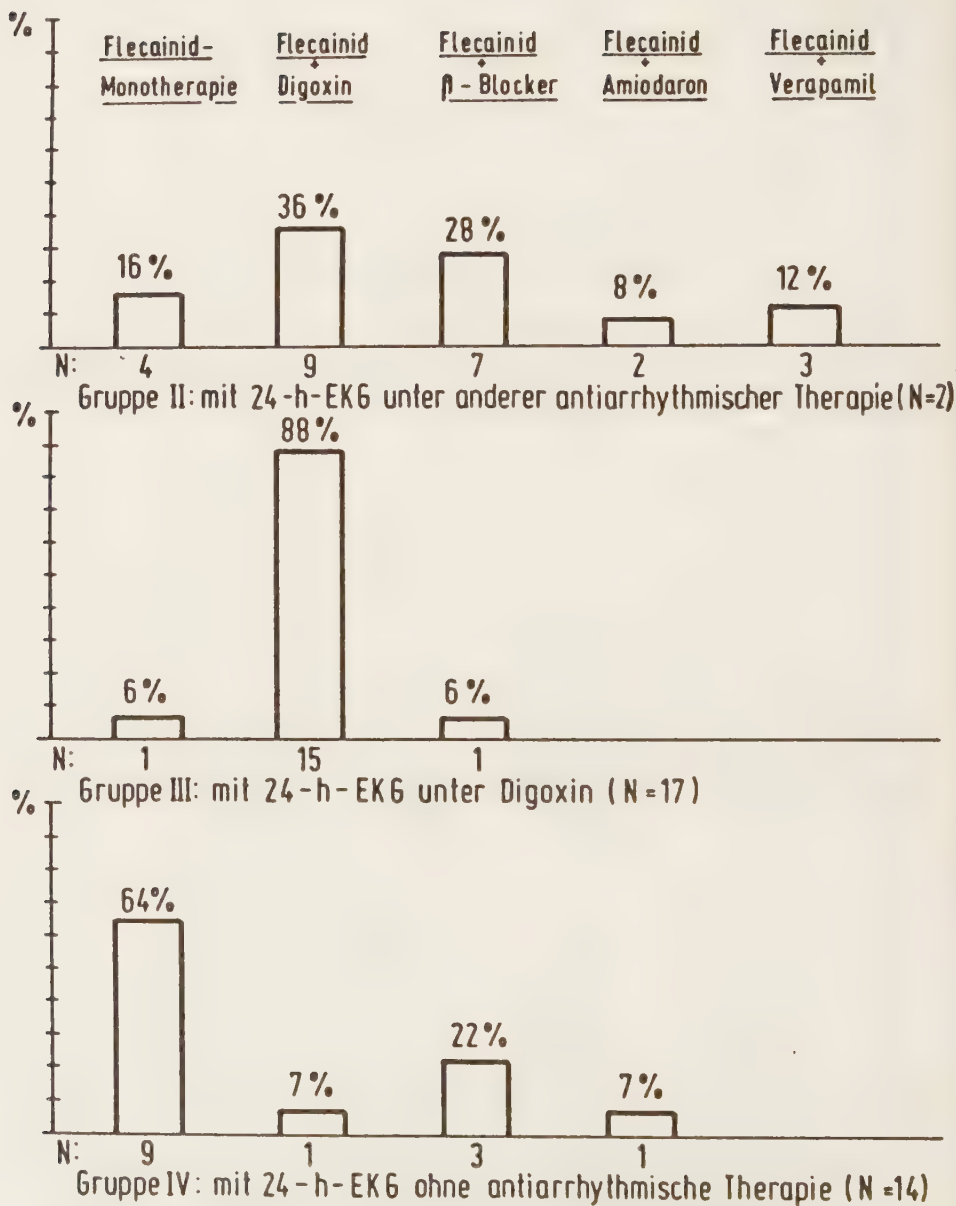
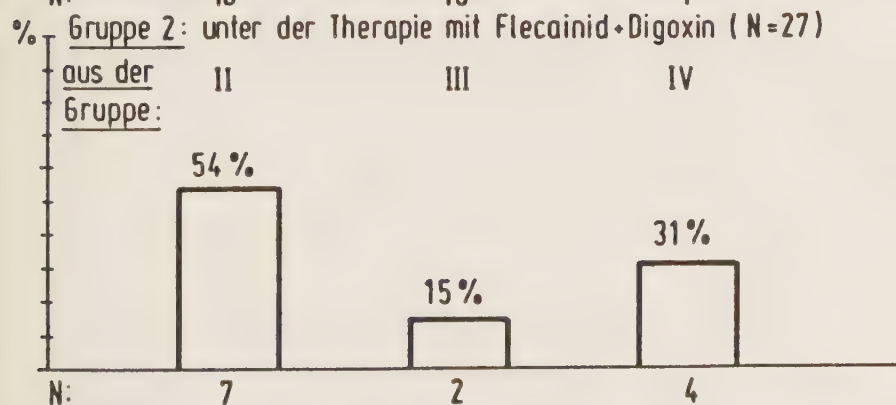
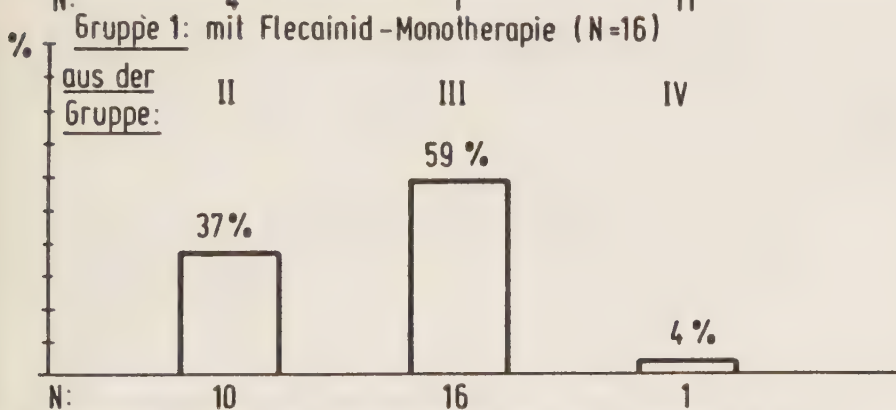
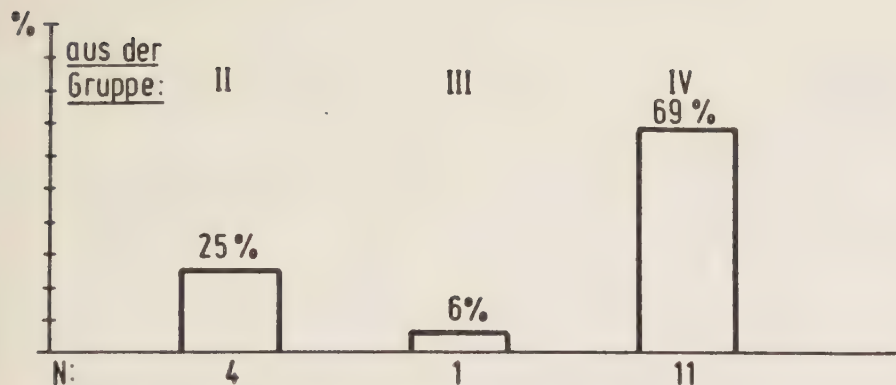


Abb. 8:

Aufbau der Gruppen II - IV im Hinblick auf Flecainid-
Mono- bzw. - Kombinationstherapie

N : Absolutzahl der Patienten



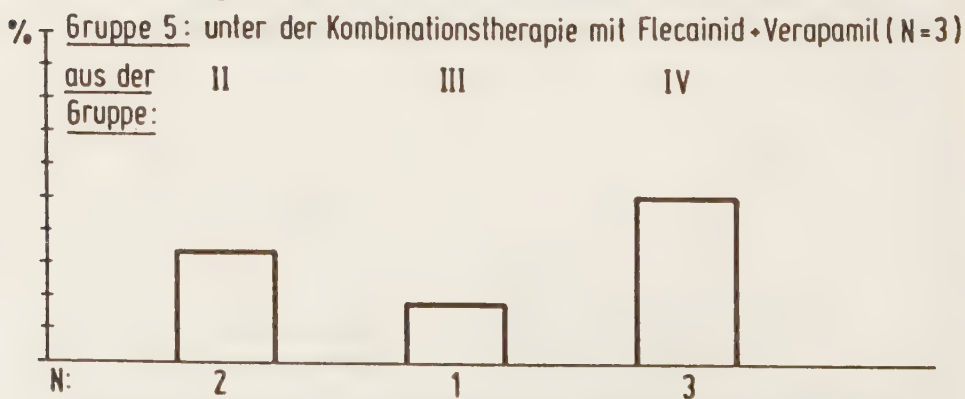
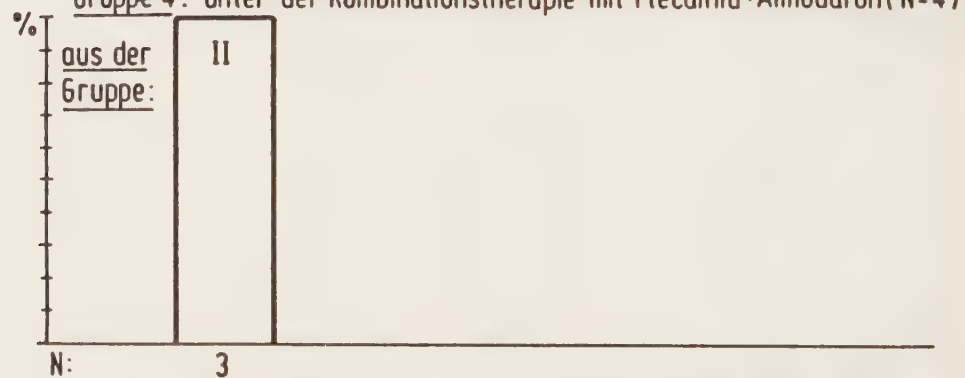
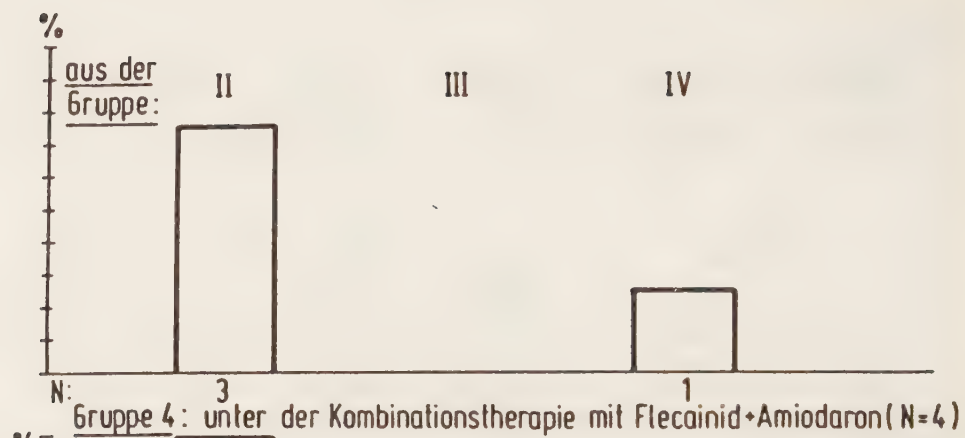
Gruppe 3: unter der Therapie mit Flecainid + β -Blocker (N=13)

Abb. 9a:

Aufbau der Therapiegruppen 1 - 3 hinsichtlich des vorhandenen Vergleichs-EKG-Materials

N : Absolutzahl der Patienten

Gruppe II - IV : siehe Abb. 8



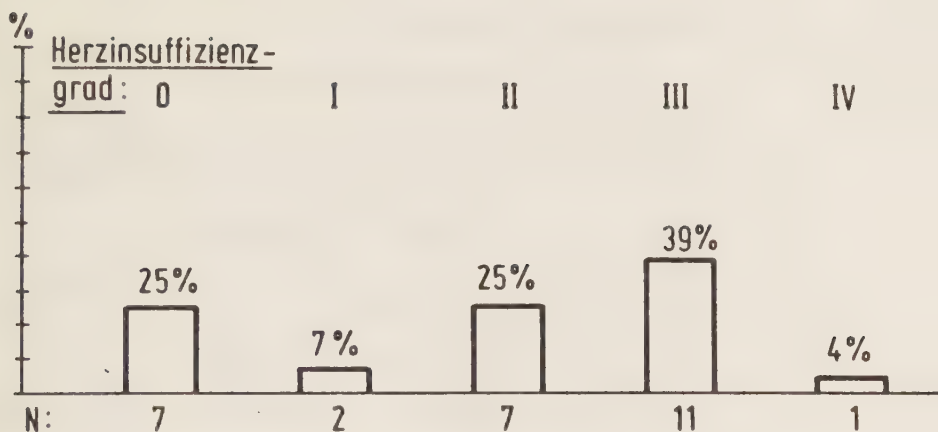
Gruppe 6: mit 24-h-EKG unter Flecainid-Monotherapie und 24-h-EKG unter der Kombinationstherapie mit β -Blocker, bzw. Amiodaron, bzw. Digoxin

Abb. 9b: Amiodaron, bzw. Digoxin

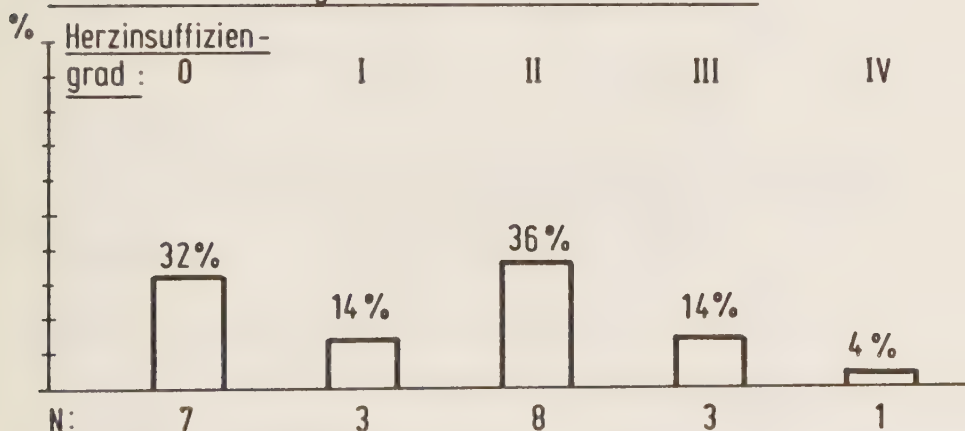
Aufbau der Therapiegruppen 4 - 6 hinsichtlich des vorhandenen Vergleichs-EKG-Materials

N : Absolutzahl der Patienten

Gruppe II - IV : siehe Abb. 8



Patienten mit Lowngrad IV b vor Flecainid (N= 28)



Patienten mit Lowngrad IVa vor Flecainid (N=22)

Abb. 10:

Herzinsuffizienzgrad (NYHA) der Patienten mit dem Lowngrad
IVa und IVb vor Flecainidtherapie

N : Absolutzahl der Patienten

0 : ohne Herzinsuffizienzzeichen

<u>Klasse</u>	<u>Wirkungsweise</u>	<u>Substanz</u>
I	<u>Natrium-Kanal Blocker</u>	
	(Starke Verminderung der Aufstrichsge- (schwindigkeit	Quinidin
Ia	(Leitungsverlangsamung (Repolarisationsverlängerung	Procainamid Disopyramid
	(Geringere Verminderung der Aufstrichs- (geschwindigkeit	Lidocain
Ib	(Repolarisationsverkürzung	Tocainid
	(Starke Verminderung der Aufstrichsge- (schwindigkeit	Encainide
Ic	(Leitungsverlangsamung (Geringe Wirkung auf (Repolarisation	Flecainide Lorcainide Propafenon
II	<u>β-Blocker</u> Lokalanästhetische Wirkung an der Zellmembran	Propranolol u.a.
III	<u>"Kalium-Antagonisten"</u> Repolarisationsverlängerung	Amiodaron Sotalol
IV	<u>Kalzium-Kanal-Blocker</u>	Verapamil Diltiazem

Tabelle 1

Klassifikation der Antiarrhythmika

Modifiziert nach Bigger, J.Th.; Antiarrhythmic treatment: an overview. Am J. Cardiol. 53:8 (1984) (7)

- KHE: N = 21 - davon mit Herzkatheterbefund: 11

<u>Dreigeßäßerkrankung</u> :	6	davon 5 mit Z.n. Infarkt
<u>Zweigeßäßerkrankung</u> :	2	davon 1 mit Z.n. Infarkt
<u>Eingeßäßerkrankung</u> :	2	

Unauffälliger Koronarbefund trotz Z.n. Infarkt: 1

- ohne Herzkatheterbefund: 10 davon 2 mit Z.n. Infarkt

- Vitien: N = 9

Klappenvitien: 8, davon 6 mit Z.n. Klappenersatz

- <u>Aortenvitium</u> :	- Stenose: 1
	- <u>Insuffizienz</u> : 2
	- <u>kombiniert</u> : 2
- <u>Mitralvitium</u> :	- <u>Insuffizienz</u> : 2
	- <u>kombiniert</u> : 1

sonstige Vitien: 1
ASD mit pulmonaler Hypertonie

- KHE + Vitium: N = 2

1 x Dreigeßäßerkrankung mit Z.n. Klappenersatz bei Mitralinsuffizienz
1 x mit Z.n. Infarkt bei unauffälligem Koronarbefund und Z.n. Klappenersatz bei kombiniertem Aortenvitium

- Dilatative CMP: N = 12 davon mit Herzkatheterbefund: 10
durchschnittliche Auswurf fraktion: 37 %

- MKP: N = 3,1 x mit geringer Mitral- und Pulmonalinsuffizienz bei Marfan-Syndrom

- WPW-Syndrom und Z.n. Klappenersatz bei Aorteninsuffizienz: N = 1

- Hypertensive Herzerkrankung: N = 1

- Cor pulmonale: N = 1

- Ohne Anhalt für eine organische Herzerkrankung: N = 9 davon 3 mit Herzkatheterbefund

Tabelle 2

Kardiale Diagnosen der 59 Patienten der Gruppen I - IV

Gruppe	N	Lownggrad vor Flecainidtherapie			
		II	III	IVa	IVb
II	25:	1	5	9	10
III	17:			5	12
IV	14:			8	6

Tabelle 3a

Lownggrad des Vergleichs-24-h-EKG's vor Flecainid in den Gruppen II-IV (N= 56)

N : Patientenzahl

Gruppe II: mit Vergleichs-24-h-EKG unter anderer antiarrhythmischer Therapie

Gruppe III: mit Vergleichs-24-h-EKG unter Digoxin

Gruppe IV: mit Vergleichs-24-h-EKG ohne antiarrhythmische Therapie

Therapie- gruppe	N	aus der Gruppe							
		II				III		IV	
		Lownggrad				Lownggrad		Lownggrad	
		II	III	IVa	IVb	IVa	IVb	IVa	IVb
1	16:		1	1	2		1	5	6
2	27:		2	4	4	4	12	1	
3	13:	1	2	2	2	1	1	3	1
4	4:		1	1	1				1
5	3:			1	2				
6	6:		1		1		1	1	2

Tabelle 3b

Lownggrad des Vergleichs-24-h-EKG's vor Flecainid bei den
Therapiegruppen 1-6

N : Patientenzahl

Gruppe 1: mit Flecainid-Monotherapie

Gruppe 2: mit Flecainid + Digoxin

Gruppe 3: mit Flecainid + β -Blocker

Gruppe 4: mit Flecainid + Amiodaron

Gruppe 5: mit Flecainid + Verapamil

Gruppe 6: mit 24-h-EKG unter Flecainid-Monotherapie und
mit 24-h-EKG unter Flecainid + β -Blocker, bzw.

Amiodaron, bzw. Digoxin

Gruppe II: mit Vergleichs-24-h-EKG unter anderer anti-
arrhythmischer Therapie

Gruppe III: mit Vergleichs-24-h-EKG unter Digoxin

Gruppe IV: mit Vergleichs-24-h-EKG ohne antiarrhythmische
Therapie

Gruppe	N	KHE	CMP	Vitium	MKP-S.	WPW-S.	Hypertensive Herz- Krankung	Cor pulmonale	Anhalt
II	25:	8	5	5	3	1	1	1	1
III	17:	9	5	3					
IV	14:	4	2	1					7
1	16:	4	3	1	1				7
2	27:	11	7	7			1	1	
3	13:	7	2		1				3
4	4:		3	1					
5	3:		1	2					
6	6:		3	1					2

Tabelle 4

Kardiale Diagnosen

Gruppe II-IV, 1-6 : siehe Tabelle 3b

N : Patientenzahl

Ø Anhalt : ohne Anhalt für eine organische Herzerkrankung

MKP-S. : Mitralklappenprolapsyndrom

WPW-S. : Wolf-Parkinson-White-Syndrom

Gruppe	N	Herzinsuffizienzgrad				
		Ø	I	II	III	IV
I	3:	2				1
II	25:	7	2	10	6	
III	17:	1	1	5	8	2
IV	14:	8	3	2	1	
1	16:	10	2	3	1	
2	27:	1	1	12	11	2
3	13:	5	4	2	2	
4	4:		2	1	1	
5	3:	1		1	1	
6	6:	2	1	2	1	

Tabelle 5

Herzinsuffizienzgrad nach den Kriterien der New York Heart Association

N : Patientenzahl

Ø : ohne Herzinsuffizienzzeichen

Gruppe II-IV, 1-6 : siehe Tabelle 3b

Gruppe	N	Abbruch wegen Erfolglo- sigkeit	Abbruch wegen Neben- wirkung	Gesamt- zahl der Therapie- versuche	durchsch TV vor F/ Patient
I	3	5		5	1,67
II	25	70	13	83	3,32
III	17	23	5	28	1,65
IV	14	36	2	38	2,71
1	16	13	4	17	1,06
2	27	57	12	69	2,56
3	13	44	5	49	3,77
4	4	15	2	17	4,25
5	3	5		5	1,67
6	6	16	4	20	3,33

Tabelle 6

Therapieversuche vor Flecainid

N : Patientenzahl

TV: Therapieversuche

Gruppe II-IV, 1-6: siehe Tabelle 3b

Gruppe	N	Plecainid-Dosis in mg/d					
		100	150	200	300	400	500
I	3:			1	1	1	
II	25:		1	5	17	1	1
III	17:			6	9	1	1
IV	14:	1		2	10	1	
1	16:	1		1	12	2	
2	27:		1	9	15	1	1
3	13:			1+ Prop 60	10 1x+ Prop 20 3x+ Prop 60 4x+ Met 100 1x+ Met 200 1x+ At 100	1+ Prop 30	1+ Prop 60
4	4:			2x+Am200 3 1x+Am400	1+ Am 600+Prop30		
5	3:				2x+ Ver 240 3 1x+ Ver 360		

Tabelle 7

Flecainid-Dosis Gruppe II-IV, 1-6 : siehe Tabelle 3b N : Patientenzahl
 Prop : Propranolol Met : Metoprolol At : Atenolol Am : Amiodaron Ver : Verapamil
 Alle Dosisangaben erfolgen in mg/d

Gruppe	N	Medikament	Flecainid			Prop	Met	Am	Dig
			Dosis	200	300				
6 a	4:	Mono-Therapie			3	1			
		Kombination			4 +	3	1		
6 b	2:	Mono-Therapie			2				
		Kombination		2+				2	
6 c	2:	Mono-Therapie			2 +				
		Kombination			2				2

Tabelle 8

Applizierte Dosis von Flecainid bzw. Kombinationsmedikament in der Gruppe 6:

Patienten mit 24-h-EKG unter Flecainid-Mono-Therapie und 24-h-EKG unter Kombinations-therapie mit einem β -Blocker, bzw. Amiodaron, bzw. Digoxin
 N : Patientenzahl alle Dosisaangaben erfolgen in mg/d

Prop : Propranolol Met : Metoprolol Am : Amiodaron Dig : Digoxin

Von den Patienten der Gruppe 6c lag kein Digoxinspiegel vor

Gruppe	II	III	IV	1	2	3				4	5
Kombination Medikament						Prop	Met	At	Am	Ver	
Dosis						50,0	120,0	100,0	350,0	280,0	
Flecainid- dosis	294,0	279,4	278,6	231,3	270,4	315,4				225,0	225,0
N	25	17	14	16	27	7	5	1	4	3	

Tabelle 9a

Durchschnittlich applizierte Dosis von Flecainid bzw. Kombinationsmedikament

Gruppe II-IV, 1-6 : siehe Tabelle 7b N : Patientenzahl

Alle Dosisingaben erfolgen in mg/d

Prop : Propranolol Met : Metoprolol At : Atenolol Am : Amiodaron

Ver : Verapamil

Kardiale Diagnose	KHE	KHE mit Z.n. Infarkt	KHE ohne Infarkt	Vitium	KHE + Vitium	CMP	MKP-S.	WPW-S.	Hyper- tens.H. pulmon.	Cor	ohne Anhalt
Durchschnitt	311,9	322,2	304,2	266,7	300,0	258,3	266,7	300,0	200,0	300,0	288,9
Flec-Dosis in mg/d											
Patienten- zahl:	21	9	12	9	2	12	2	1	1	1	2

Tabelle 9b

Durchschnittlich applizierte Flecainid-Dosis bei Patienten mit gleicher kardialer Diagnose

MKP-S. : Mitralklappenprolapsyndrom

WPW-S. : Wolf -Parkinson-White-Syndrom

Hypertens.H. : Hypertensive Herzerkrankung ohne Anhalt: ohne Anhalt für eine organische Herzerkrankung

<u>Herzinsuff.- grad (NYHA)</u>	<u>Ø</u>	<u>I</u>	<u>II</u>	<u>III</u>	<u>IV</u>
<u>Durchschnittl</u>					
<u>Flec-Dosis in mg/d</u>	288,9	266,7	297,1	270,0	233,3
<u>Patienten- zahl:</u>	<u>18</u>	<u>6</u>	<u>17</u>	<u>15</u>	<u>2</u>

Tabelle 9c

Durchschnittlich applizierte Flecainid-Dosis bei Patienten
Patienten mit gleichem Herzinsuffizienzgrad

Ø : ohne Herzinsuffizienzzeichen

<u>Lown - grad</u>	<u>IVb</u>	<u>IVa</u>	<u>III</u>	<u>II</u>
<u>Durchschnittl</u>				
<u>Flec-Dosis in mg/d</u>	273,2	284,1	280,0	500,0
<u>Patienten- zahl:</u>	<u>28</u>	<u>22</u>	<u>2</u>	<u>1</u>

Tabelle 9d

Durchschnittlich applizierte Flecainid-Dosis bei
Patienten mit gleichem Lowngrad

Gruppe	N	Signifikanzniveau		
		< 2,2VES/h	$p < 0,05$ > 2,2VES/h	$p < 0,01$ > 4,0VES/h
II	25 :	7	18	17
III	17 :	3	14	14
IV	14 :	1	13	13
1	16 :	2	14	14
2	27 :	7	20	20
3	13 :	2	11	10
4	4 :		4	4
5	3 :		3	3
6	6 :		6	6

Tabelle 10a

Auswertbarkeit der Patienten bezüglich der VES-Reduktion

Gruppe II-IV, 1-6 : siehe Tabelle 3b

N : Patientenzahl

- : nicht auswertbar, da weniger als durchschnittlich
2,2 VES/h oder keine Zahlenangabe vorhanden
- auswertbar, da
- : mehr als durchschnittlich 2,2 VES/h vorhanden
- : mehr als durchschnittlich 4,0 VES/h vorhanden

N	Signifikanzniveau	
	$p \leq 0,05$ ① $> 2,6(2\text{er S.} + \text{VT})/\text{h}$	$p \leq 0,01$ ② $> 6,4(2\text{er S.} + \text{VT})/\text{h}$
56	6	2

Tabelle 10b

Auswertbarkeit der Patienten bezüglich der Reduktion
von Couplets und Ventrikulärer Tachykardien (VT):

N : Patientenzahl

- ① : auswertbar, da mehr als durchschnittlich 2,6
(Couplets + VT)/h
- ② : auswertbar, da mehr als durchschnittlich 6,4
(Couplets + VT)/h

Lowngrad vor Flecainid	N		Therapieerfolg nach					
			Morganroth $p < 0,05$		Sami $p < 0,05$		Sami $p < 0,01$	
	$p < 0,05$	$p < 0,01$	n	%	n	%	n	%
IVb	6	6	4	67	4	67	4	67
IVa	7	7	4	57	6	86	4	57
III	4	3	3	75	3	75	2	67
II	1	1	1	100	1	100	1	100
Zusammenfas- sung der Ergebnisse	<u>18</u>	<u>17</u>	12	67	14	78	11	65

Tabelle 11a

Therapieergebnisse der Gruppe II

Gruppe II: mit 24-h-EKG vor Flecainid unter anderer antiarrhythmischer Therapie

N : Anzahl der Patienten, die bezüglich der VES-Reduktion auswertbar waren

n : Absolutzahl der nach den jeweiligen Erfolgskriterien erfolgreich therapierter Patienten

% : Prozentsatz der erfolgreich therapierten Patienten innerhalb der gleichen Lowngradklasse

Lowngrad vor Flecainid	N		Therapieerfolg nach					
			Morganroth $p < 0,05$		Sami $p < 0,05$		Sami $p < 0,01$	
	$p < 0,05$	$p < 0,01$	n	%	n	%	n	%
IVb	10	10	9	90	9	90	9	90
IVa	4	4	2	50	2	50	2	50
III	/							
II	/							
Zusammenfassung der Ergebnisse	14	14	11	79	11	79	11	79

Tabelle 11b

Therapieergebnisse der Gruppe III

Gruppe III: mit 24-h-EKG vor Flecainid unter Digoxin

N : Anzahl der Patienten, die bezüglich der VES-Reduktion auswertbar waren

n : Absolutzahl der nach den jeweiligen Erfolgskriterien erfolgreich therapierten Patienten

% : Prozentsatz der erfolgreich therapierten Patienten innerhalb der gleichen Lowngradklasse

Lownggrad vor Flecainid	N		Therapieerfolg nach					
			Morganroth $p < 0,05$		Sami $p < 0,05$		Sami $p < 0,01$	
	$p < 0,05$	$p < 0,01$	n	%	n	%	n	%
IVb	6	6	5	83	5	83	5	83
IVa	7	7	3	43	4	57	3	43
III	/							
II	/							
Zusammenfas- sung der Ergebnisse	13	13	8	62	9	69	8	62

Tabelle 11c

Therapieergebnisse der Gruppe IV

Gruppe IV: mit 24-h-EKG vor Flecainid ohne antiarrhythmische Therapie

N : Anzahl der Patienten, die bezüglich der VES-Reduktion auswertbar waren

n : Absolutzahl der nach den jeweiligen Erfolgskriterien erfolgreich therapierten Patienten

% : Prozentsatz der erfolgreich therapierten Patienten innerhalb der gleichen Lownggradklasse

Lowngrad vor Flecainid	N		Therapieerfolg nach					
			Morganroth $p < 0,05$		Sami $p < 0,05$		Sami $p < 0,01$	
	$p < 0,05$	$p < 0,01$	n	%	n	%	n	%
IVb	22	22	18	82	18	82	18	82
IVa	18	18	9	50	12	67	9	50
III.	4	3	3	75	3	75	2	67
II	1	1	1		1		1	
Zusammenfassung der Ergebnisse	<u>45</u>	<u>44</u>	<u>31</u>	69	<u>34</u>	76	<u>30</u>	68

Tabelle 11d

Therapieergebnisse der Gruppen II-IV.

Gruppe II-IV: siehe Tabelle 11a-c, bzw. Tabelle 3b

N : Anzahl der Patienten, die bezüglich der VES-Reduktion auswertbar waren

n : Absolutzahl der nach den jeweiligen Erfolgskriterien erfolgreich therapierten Patienten

% : Prozentsatz der erfolgreich therapierten Patienten innerhalb der gleichen Lowngradklasse

Lowngrad vor Flecainid	N		Therapieerfolg nach					
	$p < 0,05$	$p < 0,01$	Morganroth $p < 0,05$		Sami $p < 0,05$		Sami $p < 0,01$	
			n	%	n	%	n	%
IVb	8	8	5	63	5	63	5	63
IVa	5	5	2	40	3	60	2	40
III	1	1	1		1		1	
II	/							
Zusammenfassung der Ergebnisse	14	14	8	57	9	64	8	57

Tabelle 11e

Therapieergebnisse der Gruppe 1

Gruppe 1: Patienten mit Flecainid-Monotherapie

N : Anzahl der Patienten, die bezüglich der VES-Reduktion auswertbar waren

n : Absolutzahl der nach den jeweiligen Erfolgskriterien erfolgreich therapierten Patienten

% : Prozentsatz der erfolgreich therapierten Patienten innerhalb der gleichen Lowngradklasse

Lowngrad vor Flecainid	N		Therapieerfolg nach					
			Morganroth $p < 0,05$		Sami $p < 0,05$		Sami $p < 0,01$	
	$p < 0,05$	$p < 0,01$	n	%	n	%	n	%
IVb	12	12	9	75	9	75	9	75
IVa	7	7	2	29	4	57	2	29
III	1	1	1		1		1	
II	/							
Zusammenfas- sung der Ergebnisse	20	20	12	60	14	70	20	60

Tabelle 11f

Therapieergebnisse der Gruppe 2

Gruppe 2: Patienten unter Flecainid + Digoxin

N : Anzahl der Patienten, die bezüglich der VES-Reduktion auswertbar waren

n : Absolutzahl der nach den jeweiligen Erfolgskriterien erfolgreich therapierten Patienten

% : Prozentsatz der erfolgreich therapierten Patienten innerhalb der gleichen Lowngradklasse

Lowngrad vor Flecainid	N		Therapieerfolg nach					
			Morganroth $p < 0,05$		Sami $p < 0,05$		Sami $p < 0,01$	
	$p < 0,05$	$p < 0,01$	n	%	n	%	n	%
IVb	3	3	3	100	3	100	3	100
IVa	5	5	3	60	3	60	3	60
III	2	1	1		1		0	
II	1	1	1		1		1	
Zusammenfassung der Ergebnisse	11	10	8	73	8	73	7	70

Tabelle 11g

Therapieergebnisse der Gruppe 3

Gruppe 3 : Patienten unter Flecainid + β -Blocker

N : Anzahl der Patienten, die bezüglich der VES-Reduktion auswertbar waren

n : Absolutzahl der nach den jeweiligen Erfolgskriterien erfolgreich therapierten Patienten

% : Prozentsatz der erfolgreich therapierten Patienten innerhalb der gleichen Lowngradklasse

Lowngrad vor Flecainid	N $p < 0,05$	Lowngradverbesserung auf	gleicher bzw. schlechterer Grad
IVb	4 :	2x IVa 1x III, 1x I	
IVa	2 :	1x III 1x 0	
III	1 :	1x I	
II	/		
Zusammenfassung der Ergebnisse	7 :	7	/

Tabelle 12a

Ergebnisse der Patienten, die bezüglich der VES-Reduktion
nicht auswertbar waren, Gruppe II

Gruppe II : mit 24-h-EKG vor Flecainid unter anderer
antiarrhythmischer Therapie

N : Patienten, die bezüglich der VES-Reduktion nicht aus-
gewertet werden konnten

Lowngrad vor Flecainid	N $p < 0,05$	Lowngradverbesserung auf	gleicher bzw. schlechterer Grad
IVb	2 :	1x III	1 Patient verstorben
IVa	1 :	1x III	
III	/		
II	/		
Zusammenfas- sung der Ergebnisse	3 :	2	1

Tabelle 12b

Ergebnisse der Patienten, die bezüglich der VES-Reduktion
nicht auswertbar waren, Gruppe III

Gruppe III: mit 24-h-EKG vor Flecainid unter Digoxin

N : Patienten, die bezüglich der VES-Reduktion nicht aus-
gewertet werden konnten

: Patient verstarb am 5. Therapietag unter Flecainid +
Digoxin an elektromechanischer Entkopplung

Lowngrad vor Flecainid	N $p < 0,05$	Lowngradverbesserung auf	gleicher bzw. schlechterer Grad
IVb	6	2x IVa, 2x III, 1x I	1 Patient verstorben
IVa	4	2x III, 1x II, 1x 0	
III	1	1x I	
II	/		
Zusammenfassung der Ergebnisse	11	10	1

Tabelle 12c

Ergebnisse der Patienten, die bezüglich der VES-Reduktion
nicht auswertbar waren, Gruppe II-IV

Gruppe II-IV: siehe Tabelle 12a-c, bzw. Tabelle 3b

N : Patienten, die bezüglich der VES-Reduktion nicht ausgewertet werden konnten

: Patient verstarb am 5. Therapietag unter Flecainid + Digoxin an elektromechanischer Entkopplung

Lowngrad vor Flecainid	N $p < 0.05$	Lowngradverbesserung auf	gleicher bzw. schlechterer Grad
IVb	4 :	1x III, 1x I, 1x 0	1 Patient verstorben
IVa	2 :	1x III, 1x 0	
III	1 :	1x I	
II	/		
Zusammenfassung der Ergebnisse	7 :	6	1

Tabelle 12d

Ergebnisse der Patienten, die bezüglich der VES-Reduktion
nicht auswertbar waren, Gruppe 2

Gruppe 2: Patienten unter Flecainid + Digoxin

N : Patienten, die Bezüglich der VES-Reduktion nicht ausgewertet werden konnten

Lowngrad vor Flecainid	N	Verbesserung des Lowngrades	ohne Änderung des Lowngrades	Ver- schlechterung des Lowngrades
<u>IVb</u>	<u>28:</u>	<u>26</u> 7x IVa 12x III 4x I 3x 0	<u>1</u>	<u>1</u> [*]
<u>IVa</u>	<u>22:</u>	<u>18</u> 9x III 4x II 2x I 3x 0	<u>3</u>	<u>1xIVb</u>
<u>III</u>	<u>5:</u>	<u>2</u> 1x II 1x I	<u>3</u>	
<u>II</u>	<u>1:</u>		<u>1</u>	
II - IVb	<u>56:</u>	<u>46</u>	<u>8</u>	<u>2</u>

Tabelle 13

Änderung des Lowngrades unter der Therapie mit Flecainid

N : Patientenzahl

* : Patient verstarb am 5. Therapietag unter Flecainid +
Digoxin vor einer Langzeit-EKG-Kontrolle an elektro-
mechanischer Entkopplung

Zeit- inter- vall	vor Flecainid	unter Flecainid	~ Änderung	p
P	0,10 ($\pm$ 0,02)	0,12 ($\pm$ 0,02)	↑ 16,9%	0,05
PQ	0,18 ($\pm$ 0,03)	0,22 ($\pm$ 0,04)	↑ 24,8%	0,005
QRS	0,09 ($\pm$ 0,02)	0,11 ($\pm$ 0,03)	↑ 16,5%	0,01
QT	0,36 ($\pm$ 0,04)	0,38 ($\pm$ 0,04)	↑ 4,0%	nicht sign.
QTc	0,42 ($\pm$ 0,05)	0,42 ($\pm$ 0,04)	↑ 1,2%	nicht sign.
RR	0,78 ($\pm$ 0,16)	0,80 ($\pm$ 0,16)	↑ 4,9%	nicht sign.

Tabelle 14a

Veränderung der EKG-Parameter unter Flecainidtherapie
Gruppe A : 23 Patienten

Gruppe A : An der Medikation des Vergleichs-EKG's
änderte sich als einziger Parameter Flecainid

↑ : Verlängerung

~ : durchschnittlicher Änderungswert

p : Signifikanzniveau

Alle Zeitangaben erfolgen in sec

Zeit- inter- vall	vor Flecainid	unter Flecainid	Änderung	p
P	0,11	0,11	keine	/
PQ	0,17	0,18	5,6%	/
QRS	0,10	0,13	29,2%	/
QT	0,38	0,38	keine	/
QTc	0,44	0,41	7,9%	/
RR	0,78	0,93	16,7%	/

Tabelle 14b₁

Veränderung der EKG-Parameter unter Flecainidtherapie

Gruppe B₁ : 2 Patienten

Gruppe B₁ : Patienten mit einem Ruhe-EKG unter
Flecainid + β -Blocker und Vergleichs-EKG
unter β -Blocker

↑ : Verlängerung ↓ : Verkürzung

~ : durchschnittlicher Änderungswert

p : wegen der geringen Patientenzahl war eine
statistische Auswertung nicht möglich

Alle Zeitangaben erfolgen in sec .

Zeit- inter- vall	vor Flecainid	unter Flecainid	~ Änderung	p
P	0,09 ($\pm$ 0,10)	0,10 ($\pm$ 0,005)	↑ 9,4%	/
PQ	0,16 ($\pm$ 0,03)	0,20 ($\pm$ 0,02)	↑ 28,8%	/
QRS	0,09 ($\pm$ 0,02)	0,10 ($\pm$ 0,01)	↑ 23,0%	/
QT	0,36 ($\pm$ 0,04)	0,40 ($\pm$ 0,03)	↑ 11,9%	/
QTo	0,43 ($\pm$ 0,03)	0,41 ($\pm$ 0,03)	↓ 2,6%	/
RR	0,72 ($\pm$ 0,14)	0,96 ($\pm$ 0,12)	↑ 38,0%	/

Tabelle 14b₂

Veränderung der EKG-Parameter unter Flecainidtherapie

Gruppe B₂ : 4 Patienten

Gruppe B₂ : Patienten mit einem Ruhe-EKG unter
Flecainid + Digoxin und einem Vergleichs-
EKG ohne Therapie oder unter Digoxin

↑ : Verlängerung ↓ : Verkürzung

~ : durchschnittlicher Änderungswert

p : wegen der geringen Patientenzahl war eine
statistische Auswertung nicht möglich

Alle Zeitangaben erfolgen in sec

Zeit- inter- vall	vor Flecainid	unter Flecainid	~ Änderung	p
P	0,11 ($\pm$ 0,01)	0,11 ($\pm$ 0,02)	↑ 8,0%	/
PQ	0,19 ($\pm$ 0,05)	0,23 ($\pm$ 0,05)	↑ 22,0%	/
QRS	0,10 ($\pm$ 0,03)	0,11 ($\pm$ 0,03)	↑ 12,8%	/
QT	0,40 ($\pm$ 0,05)	0,41 ($\pm$ 0,06)	↑ 2,5%	nicht sign.
QTc	0,44 ($\pm$ 0,07)	0,44 ($\pm$ 0,06)	↑ 5,6%	/
RR	0,87 ($\pm$ 0,12)	0,90 ($\pm$ 0,17)	↑ 4,6%	nicht sign.

Tabelle 14c

Veränderung der EKG-Parameter unter Flecainidtherapie

Gruppe C : 6 Patienten

Gruppe C : Patienten, die nur ein Vergleichs-EKG unter
anderer antiarrhythmischer Therapie hatten

: Verlängerung

: durchschnittlicher Änderungswert

p : wegen der geringen Patientenzahl war eine statistische Auswertung nur im Fall des QT- und des RR-Intervalls möglich

Alle Zeitangaben erfolgen in sec

Anzahl der Patienten mit Nebenwirkungen	/	Anzahl der beobachteten Patienten
<u>-Kardiale Nebenwirkungen:</u> 3 / 61		
EKG-Veränderungen:	2 /	61
Vorwärtsversagen :	1 /	61
<u>-Extrakardiale</u>		
<u>Nebenwirkungen:</u>	12 /	61
Schwindel:	4 /	61
Sehstörungen:	4 /	61
Müdigkeit:	3 /	61
Übelkeit:	2 /	61
Transaminasen- erhöhung:	2 /	61
Lymphopenie:	1 /	61
Kopfschmerz:	1 /	61
Gastrointestinale Unverträglichkeit:	1 /	61
Mundtrockenheit:	1 /	61
Potenzstörungen:	1 /	61

Tabelle 15

Nebenwirkungen unter Flecainidtherapie

Jedes symbolisiert einen Patienten, bei dem
Flecainid wegen Nebenwirkungen abgesetzt wurde

: Auftreten von Linksschenkelblockbildern mit
QRS- Verbreiterung bis auf maximal 0,18 sec

Flecainid abgesetzt wegen	N	n	Therapieergeb- nisse nach Flecainid	unter dem Medikament	n'
<u>Erfolg- losigkeit</u>	<u>8</u>	<u>6</u>	E : <u>2</u>	Amiodaron	<u>2</u> ~
			ØE : <u>4</u>	2x Amiodaron 1x Amiodaron + Verapamil 1x Propafenon	
<u>Neben- wirkungen</u>	<u>7</u>	<u>7</u>	E : <u>6</u>	4x Amiodaron 1x Amiodaron + Propranolol 1x Propafenon	
			ØE : <u>1</u>	Amiodaron	
<u>post- operativ</u>	<u>2</u>	<u>2</u>	E : <u>2</u>	1x Verapamil + Chinidin 1x Digoxin	
<u>subjektive Beschwerden</u>	<u>1</u>	<u>1</u>			<u>1</u> C
<u>Zusammen- fassung</u>	<u>18</u>	<u>15</u>	E : <u>10</u>	6x Amiodaron 1x Amiodaron + Propranolol 1x Amiodaron + Chinidin 1x Propafenon 1x Digoxin	<u>2</u>
			ØE : <u>5</u>	3x Amiodaron 1x Amiodaron + Verapamil 1x Propafenon	

Tabelle 16

Gründe für den Abbruch der Flecainidtherapie und Therapie-
verlauf nach Absetzen von Flecainid

siehe Text Seite 140

Tabelle 16

N : Patienten, bei denen Flecainid abgesetzt wurde

n : bezüglich der VES- Reduktion auswertbare Patienten

n' : bezüglich der VES- Reduktion nicht auswertbare Patienten

E : Therapieerfolg

ØE : ohne Therapieerfolg

~ : beide Patienten verstarben ohne antiarrhythmische Therapie
an Kammerflimmern

(: Patient hatte nach Flecainid sechs weitere Therapieversu-
che, die wegen subjektiver Beschwerden abgebrochen wurden

<u>Patient</u>	<u>R. W.</u>	<u>T. H.</u>	<u>L. M.</u>	<u>Sch. R.</u>	<u>B. A.</u>
<u>Alter</u>	80 J.	66 J.	33 J.	50 J.	85 J.
<u>Kardiale Diagnosen</u>	- <u>KHE</u> - <u>Z.n. Reanimation</u> bei <u>KF</u> - <u>Polytope VES</u> - <u>Z.n.SM-implant.</u>	- <u>KHE mit Z.n. Infarkt</u> - <u>Lown IVb unter Digoxin</u>	- <u>CMP EF: 17%</u> - <u>Z.n.VT + Defi unter Flecainid</u>	- <u>CMP</u> - <u>Lown IVb unter Digoxin</u>	- <u>KHE</u> - <u>Z.n.KF ohne Therapie beendet durch Xylocain</u>
<u>HI- Grad</u>	IV	II	III	III	Ø
<u>Erfolglose TV vor Flecainid</u>	Prajamalium bitartrat Propafenon	Mexiletin Propafenon	Propafenon	Propafenon	Propafenon
<u>Flecainid-Dosis (mg/d)</u>	200	300	300+600 Am	200	300
<u>Darunter VES/ 24h</u>	8	ohne Zahlen-angabe	24	5779	54
<u>Lowngrad</u>	III	III	III	IVb	III
<u>Therapiezeit mit Flecainid</u>	17d	6d	50d	5d	44d
<u>Todesursache</u>	<u>KF</u>	<u>VT, erstmals aufgetreten</u>	<u>Elektromechanische Entkopplung</u>	<u>Elektromechanische Entkopplung</u>	<u>Apoplex</u>
<u>Reanimationsversuche</u>	Präkordial-schlag	Reanimation, Defi	Reanimation, Pacer	Reanimation, Pacer	keine

Tabelle 17

Unter der Therapie mit Flecainid verstorben

KF : Kammerflimmern Defi : Defibrillation

SM-implant. : Schrittmacherimplantation EF : Auswurfefraktion

Ø : ohne Herzinsuffizienzzeichen Am : Amiodaron

H LITERATURVERZEICHNIS

- (1) Anderson, J.L.: Experience with electrophysiologically guided therapie of ventricular tachycardia with flecainide:
summary of long-term follow-up. Am J. Cardiol. 53: 79B (1982)
- (2) Anderson, J.L.; Perry, B.A.; Van Hammersveld, D.D.; Johnson, D.A.; Pitt, B.: Flecainide acetate for the treatment of ventricular arrhythmias. N. Engl. J. of Med. 305: 473 (1981)
- (3) Anderson, J.L.; Stewart, J.R.; Crevey, B.J.: A proposal for the clinical use of flecainide. Am. J. Cardiol 53: 112B (1984)
- (4) Andresen, D.; Leitner, E.R. von; Wegscheider, K.; Schröder, R.: Langzeit-Therapieeffekt von Flecainid und Prajmaliumbitartrat bei Patienten mit komplexen tachykarden ventrikulären Rhythmusstörungen. Z. Kardiologie 71: 629 (1982)
- (5) Bethge, K.P.: Langzeitelektrokardiographie, Springer Verlag Berlin, S. 1 - 26 (1982)
- (6) Bexton, R.S.; Hellestrand, K.J.; Nathan, A.W.; Spurrell, R.A.J.; Camm, A.J.: A comparisation of the antiarrhythmic effects on AV junctional reciprocating tachycardia of oral and intravenous flecainide acetate. Europ. Heart J. (1982)
- (7) Bigger, J.Th.: Antiarrhythmic treatment: an overview. Am J. Cardiol. 53: 8 (1984)

- (8) Bluschke, V.; Breithardt, G.; Abendroth, R.-R.; Seipel, L.: Wirkung von Flecainid auf chronische ventrikuläre Arrhythmien. *Z. Kardiologie* 71: 284 (1982)
- (9) Borchard, U.; Hirth, C.: Untersuchungen zum Mechanismus der antiarrhythmischen Wirkung von Flecainid. *Z. Kardiologie* 71: 180 (1982)
- (10) Buxton, A.E., Marchlinkski, F.E., Waxman, H.L., Flores, B.T., Cassidy, D.M., Josephson, M.E.: Prognostic factors in nonsustained ventricular tachycardia. *Am. J. Cardiol.* 53: 1275 (1984)
- (11) Cowan, J.C.; Vaughan Williams, E.M.: Characterization of a new oral antiarrhythmic drug, flecainide (R818). *Europ. J. of Pharmacology* 73: 333 (1981)
- (12) Döbbeler, R.: Wirkungskontrolle der neuen antiarrhythmischen Substanz Flecainid mit der dynamischen Langzeit-Elektrokardiographie. Inaugural Dissertation, Münster (1980)
- (13) Duff, H.J.; Maffucci, R.J.; Vesper, B.S.; Conrad, G.J.; Higgins, S.B.; Oates, J.A.; Sanith, R.F.; Woosley, R.L.: Suppression of resistant ventricular arrhythmias by twice daily dosing with flecainide. *Am J. Cardiol.* 48: 1133 (1981)
- (14) Duran, D.; Platia, E.V.; Griffith, L.S.C.; Adhar, G.; Reid, P.R.: Suppression of complex ventricular arrhythmias by oral flecainide. *Circulation (Suppl. II)* 66: 143 (1982)
- (15) Estes, N.A.M.; Garon, H.; Ruskin, J.N.: Electrophysiologic properties of flecainide acetate. *Am J. Cardiol.* 53: 26b (1984)

- (16) Gentzkow, G.D.; Sullivan, J.Y.; Extracardiac adverse effects of flecainide. *Am J. Cardiol.* 53: 101b (1984)
- (17) Granrud, G.; Salerno, D.; Hodges, M.; Krejci, J.; Lebens, R.; Asinger, R.: Long-term flecainide is effective and well tolerated. *Circulation (Suppl. II)* 66: 69 (1982)
- (18) Hellestrand, K.J.; Nathan, A.W.; Bexton, R.S.; Spurrell, R.A.J.; Camm, A.J.: Electrophysiological evaluation of a new antiarrhythmic drug: flecainide acetate (R818). *Brit. Heart J.* 45: 616 (1981)
- (19) Hodess, A.B.; Follansbee, W.P.; Spear, J.F.; Moore, B.N.: Electrophysiological effects of a new antiarrhythmic agent, flecainide, on the intact canine heart. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1: 417 (1979)
- (20) Hodges, M.; Haugland, J.M.; Granrud, G.; Conrad, G.J.; Asinger, R.W.; Mikell, F.L.; Kreyer, J.: Suppression of ventricular ectopic depolarisations by flecainide acetate, a new antiarrhythmic agent. *Circulation* 65: 879 (1982)
- (21) Hodges, M.; Salerno, D.M.; Granrud, G.: Flecainide-quinidine research group, flecainide versus quinidine: results of a multicenter trial. *Am J. Cardiol.* 53: 66b (1984)
- (22) Horowitz, L.N., Josephson, M.E.; Farshidi, A., et al: Recurrent sustained ventricular tachycardia: III. Role of electrophysiologic study in selection of antiarrhythmic regimens. *Circulation* 58: 986 (1978)
- (23) Ikeda, N.; Davis, L.; Hauswirth, P.; Singh, B.N.: Flecainide: electrophysiologic profile in isolated cardiac muscle of an antiarrhythmic with differential effects

- in ventricular muscle and purkinje fibers. *Circulation* (Suppl. II) 66: 379 (1982)
- (24) Jelinek, M.V.; Lohrbauer, L., Lown, B.: Antiarrhythmic drug therapy for sporadic ventricular ectopic arrhythmias. *Circulation* 49: 659 (1974)
 - (25) Josephson, M.A.; Ikeda, N.; Singh, B.: Effects of flecainide on ventricular function: clinical and experimental correlations. *Am J. Cardiol.* 53: 95b (1984)
 - (26) Kjekshus, J.; Bathen J.; Orning, O.; Storstein, L.: A double blind, cross over comparison of flecainide acetate and disopyramide phosphate in the treatment of ventricular premature complexes. *Am J. Cardiol.* 53: 72b (1984)
 - (27) Klempt, H.W.; Walenta, M.; Bender, F.: Die antiarrhythmische Wirkung von Flecainid bei ventrikulärer Extrasystolie. *Herz/Kreislauf* 12, Nr. 8: 358 (1980)
 - (28) Kvam, D.C.; Banitt, B.H.; Schmid, J.R.: Antiarrhythmic and electrophysiologic actions of flecainide in animal models. *Am J. Cardiol.* 53: 22b (1984)
 - (29) Leitner, E.R. von; Tietze, U.; Andresen, D.; Schröder, R.: Rechnerkompatibles Langzeit-EKG-Analysegerät zur quantitativen Erfassung einfacher und komplexer Rhythmusstörungen; Systembeschreibung und Untersuchung der Analysegenauigkeit. *Z. Kardiologie* 70: 22 (1981)
 - (30) Lewis, G.P.; Hotzman, J.L.: Interaction of flecainide with digoxin and propranolol. *Am J. Cardiol.* 53: 52b (1984)(31)

- (31) Lown, B.; Calvert, A.C.; Amington, R.; Ryan, M.: Monitoring for serious arrhythmia and high risk for sudden death. *Circulation* 51: 189 (1975)
- (32) Meinertz, T.; Hofmann, T.; Kasper, W.; et al: Significance of ventricular arrhythmias in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.* 53: 902 (1984)
- (33) Morganroth, J.; Horowitz, L.N.: Flecainide: its proarrhythmic effect and expected changes on the surface electrocardiogram. *Am J. Cardiol.* 53: 89b (1984)
- (34) Morganroth, J.; Michelson, E.L.; Horowitz, L.N.; Josephson, M.E.; Pearlman, A.S.; Dunkman, W.B.: Limitations of routine long-term electrocardiographic monitoring to assess ventricular ectopic frequency. *Circulation* 58: 408 (1978)
- (35) Moss, A.J.; Davis, H.T.; Camilla, J.D.E.; Bayer, L.W.: Ventricular ectopic beats and their relation to sudden and nonsudden cardiac death after myocardial infarction. *Circulation* 60: 998 (1979)
- (36) Nathan, A.W.; Hellestrand, K.J.; Bexton, R.S.; Banim, S.O.; Spurrell, R.A.J.; Camm, A.J.: The proarrhythmic effects of the new "antiarrhythmic" agent flecainide acetate, from the department of Cardiology, St. Bartholomew's Hospital, London, England
- (37) Olsson, S.B.; Edvardson, N.: Clinical electrophysiologic study of properties of flecainide: acute intraventricular delayed conduction and prolonged repolarisation in regular paced and premature beats using intracardiac monophasic action potentials with programmed stimulation. *Am Heart J.* 102: 864 (1981)

- (38) Reid, Ph. R.; Griffith, L.S.C.; Platia, E.V.; Ord, S.E.: Evaluation of flecainide acetate in the management of patients at high risk of sudden cardiac death. *Am J. Cardiol.* 53: 108b (1984)
- (39) Rubermann, W.; Weinblatt, E.; Goldberg, J.D.; et al: Ventricular premature complexes and sudden death after myocardial infarction. *Circulation* 64: 297 (1981)
- (40) Ryan M.; Lown, B.; Hom, H.: Comparison of ventricular ectopic activity during 24 hour monitoring and exercise testing in patients with coronary heart disease. *New Engl. J. Med.*: 229 (1975)
- (41) Sami, M.; Kraemer, H.; Harrison, D.C.; Houston, N.; Shimasaki, C.H.; DeBusk, R.F.: A new method for evaluating antiarrhythmic drug efficacy. *Circulation* 62: 1172 (1980)
- (42) Schettler, G.: *Innere Medizin, Band I: 177,4. Überarbeitete und erweiterte Auflage* (1976)
- (43) Schulze, J.J.; Knops, J.: Effects of flecainide on contractile force and electrophysiological parameters in cardiac muscle. *Arznm. Forsch./Drug Res.* 32(II), Nr. 9: 1025 (1982)
- (44) Seipel, L.; Abendroth, R.R.; Breithardt, G.Z.: Elektrophysiologische Effekte des neuen Antiarrhythmikums Flecainid (R818) beim Menschen. *Z. Kardiologie* 70: 524 (1981)
- (45) Spielmann, S.R.; Schwartz, J.S.; Mc Carthy, D.M.; Horowitz, L.N.; Greenman, A.M.; Sadowski, L.M.; Josephson, M.E.; Waxman, H.L.: Predictors of the success or failure of medical therapy in patients with chronic recur-

rent sustained ventricular tachycardia: a discriminant analysis. J. Am. Coll. Cardiol 1: 401 (1983)

- (46) Stern, H.; Scheininger, M.; Theisen, F.; Theisen, K.: Antiarrhythmic therapy with flecainide in combination and comparison with propranolol. Drugs 29, Suppl. 4: 77 - 85 (1985)
- (47) Theisen, K.: Welche Extrasystolen müssen behandelt werden? Schwerpunktmed. 8: 19 - 27 (1985)
- (48) Vaughan-Williams, E.M.: Review of the classification of antiarrhythmic drugs in Bayes and Cain (Eds) Diagnosis and treatment of cardiac arrhythmias. pp. 149 - 164 (Pergamon Press, Oxford 1980)
- (49) Velebit, V.; Podrid, P.; Lown, B.; Cohen, H.; Graboys, T.B.: Aggravation and provocation of ventricular arrhythmias by antiarrhythmic drugs. Circulation 65: 886 (1982)
- (50) Weaver, W.D.; Cobb, L.A.; Hallstrom, A.P.: Ambulatory arrhythmias in resuscitated victims of cardiac arrest. Circulation 66: 212 (1982)
- (51) Winkle, R.A.: Ambulatory ECG and the diagnosis, evaluation and treatment of chronic ventricular arrhythmias. Prog. Cardiovasc. Dis.: 23:99 (1980)
- (52) Woosley, R.L.; Siddoway, L.A.; Duff, H.J.; Roden, D.M.: Flecainide-dose-response relations in stable ventricular arrhythmias. Am J. Cardiol. 53: 59b (1984)
- (53) Zarth, R.: Die medikamentöse Therapie der Extrasystolie mit dem neuen Antiarrhythmikum Flecainid. Inaugural Dissertation, Münster (1978)

- (54) Zehender, M.; Treese, N.; Kasper, W.; Pop, T.; Meinertz, T.: Langzeittherapie mit Flecainid bei Patienten mit komplexen Herzrhythmusstörungen. Z. Kardiologie 71: 637 (1982)

Herrn Prof. Dr. K. Theisen danke ich für die Überlassung des
Themas, ebenso gilt mein Dank Herrn Dr. M. Scheininger für
die geduldige und engagierte Hilfe bei der Ausarbeitung.

LEBENS LAUF

28.02.1960	Geboren in Freising
September 1966	Eintritt in die Grundschule Nandlstadt
September 1970	Übertritt an das humanistisch-neusprachliche Dom-Gymnasium, Freising
Mai 1979	Allgemeine Hochschulreife
November 1979	Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Ludwig Maximilians-Universität München
August 1981	Ablegung der Ärztlichen Vorprüfung
August 1982	Ablegung des ersten Teils der Ärztlichen Prüfung
März 1985	Ablegung des zweiten Teils der Ärztlichen Prüfung
April 1985	Sommersemester 1985 und Wintersemester 1985/86 Praktisches Jahr bei Prof. Peter (Klinikum Großhadern), Prof. Dürr (Städtisches Krankenhaus Landshut) und Prof. Heberer (Klinikum Großhadern)
April 1986	Ablegung des dritten Teils der Ärztlichen Prüfung
Januar 1987	Antritt einer Assistentenstelle in der Abteilung für Anästhesie u. Intensivmedizin am Stadtkrankenhaus Memmingen

